

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences (Physique)

**RÉACTIVITE DES STÉROIDES ETHYLÉNIQUES :
OXYDATION ALLYLIQUE – PROTONATION ET INVERSION SPINALE**

par

BERNARD COCTON

Ingénieur ENSCS

Attaché de Recherches CNRS

Soutenue le 10 Juillet 1969 devant la Commission d'Examen

JURY :

M. M. MOUSSERON

M. F. WINTERNITZ

M. A. CRASTES de PAULET

M. G. LAMATY

Président

Assesseurs

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences (Physique)

**RÉACTIVITE DES STÉROIDES ETHYLÉNIQUES :
OXYDATION ALLYLIQUE – PROTONATION ET INVERSION SPINALE**

par

BERNARD COCTON

Ingénieur ENSCS

Attaché de Recherches CNRS

Soutenue le 10 Juillet 1969 devant la Commission d'Examen

JURY :

M. M. MOUSSERON

M. F. WINTERNITZ

M. A. CRASTES de PAULET

M. G. LAMATY

Président

Assesseurs



Doyen M. DUMONTET

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULA
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	CH. BOUHET

Professeurs titulaires :

M.	M. MOUSSERON	Chimie Organique
M.	J.P. ROIG	Physique
M.	P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
Mle	O. TUZET	Zoologie
M.	G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M.	J. SALVINIEN	Chimie - Physique
Mle	A.M. VERGNOUX	Physique
M.	J. AVIAS	Géologie
M.	P. VIELES	Chimie
M.	J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U.P.)
M.	E. KAHANE	Chimie Biologique
M.	J.J. MOREAU	Mécanique Rationnelle
M.	B. CHARLES	Mathématiques pures
M.	J. MOTTE	Biologie Végétale
M.	R. JOUTY	Physique
M.	P. DUMONTET	Physique
M.	R. LEGENDRE	Zoologie
M.	I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
M.	A. CASADEVALL	Chimie Organique
M.	B. PISTOULET	Physique
M.	Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551917_0022

M.	J. ROBIN	Physique
M.	A. POTIER	Labor. des Acides Minéraux
M.	R. LAFONT	Physique
M.	R. JACQUIER	Chimie
M.	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J. REGNIER	Chimie
Mme	J. CHARLES	Mathématiques
M.	P. CAILLON	Physique
M.	J. ROUZAUD	Chimie
M.	Ch. SAUVAGE	Botanique
M.	H. CHRISTOL	Chimie (E.N.S.I.)
Mme	G. VERNET	Biologie animale
M.	L. CECCHI	Physique
M.	H. ANDRILLAT	Astronomie
M.	M. SAVELLI	Physique
M.	M. MATTAUER	Géologie
M.	L. EUZET	Zoologie (C.S.U.P.)
M.	C. DELOUPY	Physique
M.	L. GRAMBAST	Botanique
M.	A. BONNET	Botanique
M.	G. LAMATY	Chimie

Professeurs sans Chaire.

Mme	M.L. POUQUES	Botanique (C.S.U.P.)
M.	P. MURAOUR	Géophysique appliquée
M.	G. TOURNE	Chimie
M.	J. REMY	Géologie
M.	P. DEMANGEON	Géologie
Mme	S. ROBIN	Physique
Mme	Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C.S.U.P.)
M.	E. GROUBERT	Physique.

Mme	H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
M.	F. PROUST	Géologie
Mle	A. BAILLETTE	Mathématiques (C.S.U.P.)
M.	A. BASSOMPIERRE	Physique
M.	R. MARTY	Psychophysiologie
M.	M. MAURIN	Chimie
M.	N. ROBY	Mathématiques
Mme	N. PARIS	Physiologie Végétale

Professeurs Associés

M.	E. AKUTOWICZ	Mathématiques
M.	A. MICALI	Mathématiques
M.	C. VAGO	Biologie animale
M.	K. KOHLER	Biochimie
M.	C. QUATE	Physique

Maîtres de Conférences

M.	R. GAUFRES	Chimie
M.	J.J. SOULIER	Chimie (C.S.U. P.)
M.	J. PARIS	Zoologie
M.	P. MOLINO	Mathématiques
M.	G. BOUGNOT	Physique
M.	Y. GUITTON	Physiologie végétale (C.S.U. P.)
M.	G. BOMBRE	Physique (C.S.U. P.)
M.	C. PUISSEGUR	Biologie Animale (C.S.U. P.)
M.	P. VIALLET	Chimie (C.S.U. P.)
M.	J.M. MORETTI	Chimie

M.	L. THALER	Géologie
M.	J. LEGRAND	Physiologie animale
M.	M. ROUZEYRE	Physique
M.	P. SABATIER	Mathématiques
M.	Ch. CASTAING	Mathématiques
M.	J. D. BAYLE	Physiologie animale
Mme	M. HAKIM	Mathématiques
M.	M. BAUSSET	Mathématiques
M.	J.M. MORETTI	Chimie
M.	G. LOUPIAS	Mathématiques
M.	G. MASCHERPA	Chimie

Maîtres de Conférences Associés

M.	Y. CORMARY	Géologie
M.	D. DULL	Chimie

Chargés d'Enseignement.

M.	M. LEFRANC	Mathématiques
Mlle	Ch. BARBANCE	Mathématiques.

AVANT - PROPOS

Ce travail a été effectué dans le Groupe de Recherches sur la Biochimie des Stéroïdes - INSERM U.58 (Institut de Biologie - Faculté de Médecine de Montpellier) sous la Direction de Monsieur le Professeur CRASTES DE PAULET auquel j'exprime ma profonde gratitude.

Je remercie Monsieur le Professeur MOUSSERON qui a bien voulu accepter de juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Messieurs les Professeurs WINTERNITZ et LAMATY pour leur participation au Jury et à Monsieur BASCOUL, Chargé de Recherches du CNRS, pour l'aide précieuse qu'il m'apporta dans l'élaboration de ce travail.

o
o o

N° 495. — Action de l'acétate thallique sur le méthyl-3 (5 α) cholestène-2.
Nouvelle voie d'accès aux oxo-4 stéroïdes,

par Bernard COCTON et André CRASTES DE PAULET.

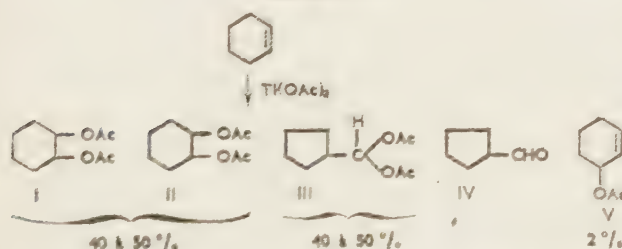
(Groupe de Recherches sur la Biochimie des Stéroïdes I.N.S.E.R.M., U 58-Institut de Biologie, Faculté de Médecine, Montpellier.)

(Manuscrit reçu le 23.5.66.)

L'action de l'acétate thallique sur le méthyl-3 (5 α) cholestène-2 a été étudiée. Quelles que soient les conditions expérimentales utilisées, il se forme un mélange d'acétates allyliques, dans lequel les dérivés 4 α et 4 β acétoxyés du méthyl-3 (5 α) cholestène-2 sont largement prépondérants et peuvent être facilement isolés. Cette réaction peut ainsi constituer une voie d'accès commode à diverses substitutions en C₄. En aucun cas il n'a pu être mis en évidence de produits de contraction de cycle. L'acétate mercurique a été également essayé sur le méthyl-3 (5 α) cholestène-2 et son action comparée à celle de Tl(OAc)₃. Le mécanisme réactionnel proposé par WINSTEIN pour interpréter l'action de Tl(OAc)₃ sur le cyclohexène n'est pas compatible avec nos résultats expérimentaux. Nous proposons un autre mécanisme pouvant expliquer la formation des produits isolés.

WINSTEIN (1) étudiant l'oxydation du cyclohexène par le triacétate thallique rapporte la formation prépondérante de dérivés diacétoxylés (I et II, Cf. tableau I) et souligne le rôle de l'eau dans la stéréochimie des diacétates isomères formés : *trans* en milieu anhydre, *cis* en présence d'eau. Enfin, il attire également l'attention sur la formation de produits de contraction de cycle (III et IV, Cf. tableau I). Ce dernier point a été l'élément qui a motivé initialement ce travail car on pouvait envisager, sur cette base, une nouvelle voie d'accès à des A-nor stéroïdes, particulièrement étudiés dans notre laboratoire (2, 3).

TABEAU I



Dans le présent rapport, l'action de l'acétate thallique a été étudiée sur le méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 1. Cette oléfine a été choisie pour plusieurs raisons :

— son accès facile à partir de l'hydroxy-3 β (5 α) cholestane (4, 5);

— sa rigidité et son « empêchement » stérique causé par le Me₁₉;

— la dissymétrie introduite par le méthyl-3.

Ces éléments structuraux nous placent en effet dans les meilleures conditions pour interpréter un mécanisme de réaction. De plus, nous espérons, comme nous l'avons indiqué précédemment, accéder par cette voie à une nouvelle série de A-nor-stéroïdes.

Le résultat de cette étude se résume brièvement comme suit :

1. la réaction de l'acétate thallique sur le méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 1 en milieu acétique conduit à :

a) un mélange de produits acétylés en position 4 (acétoxy-4 α méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 6 et acétoxy-4 β méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 5 : rendement global 50 %.

b) un mélange de produits oxygénés en position 2 (méthyl-3 β oxo-2 (5 α) cholestane, 9 et méthyl-3 acétoxy-2 α (5 α) cholestène-3, 7 : rendement global 15 %.

c) 35 % de produits polyfonctionnels (diacétates, cétone-acétates, etc.).

2. Le mécanisme réactionnel proposé par WINSTEIN (1) ne permet pas d'expliquer la formation des différents produits obtenus dans le cas particulier de l'oxydation d'une oléfine stéroïde; nous avons alors étudié l'action de l'acétate mercurique Hg(OAc)₂ sur le même carbure 1 : ce dernier oxydant, dont le mécanisme d'action a fait l'objet d'études théoriques plus approfondies, nous a permis de mieux interpréter, par analogie, l'action oxydante de l'acétate thallique.

Conditions expérimentales et résultats.

Trois types d'oxydants thalliques et mercurique ont été essayés sur le méthyl-3 (5 α) cholestène-2, **1** : l'acétate mercurique $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, l'acétate thallique $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ et le dibromo acétate thallique TlOAcBr_2 .

TABLEAU II

Produits en fin de réaction	AcOH	MeOH	CHCl_3	CCl_4
Méthyl cholestène, 1	1	71	10	38
Acétates allyliques 5 + 6 + 7	50	6	50	42
Cétone 9	6	2	1	8
Produits polaires ..	40	21	39	12

TABLEAU III

		$\text{Tl}(\text{OAc})_3$ %	$\text{Hg}(\text{OAc})_2$ %	TlOAcBr_2 %
1		1	1	50
5		10	17	
6		34	35	15
7		6	8	
9		6		15
10				8
16			10	
Produits très polaires à l'étude		40	30	12

Divers milieux réactionnels ont été utilisés; l'acide acétique, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le méthanol : nous pensions en effet pouvoir orienter diffé-

remment la réaction d'oxydation et en particulier isoler des produits d'addition organo-métalliques. *A priori* le tétrachlorure de carbone, solvant aprotique, devait être pour cela le plus favorable; néanmoins, toutes nos tentatives d'isolement d'un complexe d'addition thallique ont échoué.

Le tableau II présente les rendements (en %) des principaux produits de la réaction « oléfine **1** + $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ » selon la nature du solvant utilisé. Toutes ces réactions ont été effectuées sur des solutions 0,1 M en hydrocarbure et 0,3 M en $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ portées à 80° sous agitation continue pendant 4 h : de telles conditions conduisent en effet à un rendement maximum en produits transformés, comme nous l'a montré une étude systématique qui n'est pas rapportée ici.

Ce tableau montre que l'acide acétique, puis le chloroforme, sont les meilleurs solvants (le pourcentage d'acétates allyliques est maximum et le pourcentage de produit n'ayant pas réagi est le plus faible).

Dans le tableau III sont rassemblés les rendements (en %) obtenus avec le système de solvant le plus favorable (acide acétique). On notera la similitude des actions oxydantes de l'acétate thallique et de l'acétate mercurique. Les produits polaires sont actuellement à l'étude; ils sont constitués pour 50 % de goudron et pour 50 % d'un mélange complexe de produits « isolables » présentant des spectres d'absorption IR caractéristiques de cétones acétates, de diacétates et de monoacétates de diols.

Isolement des acétates allyliques.

La chromatographie des produits bruts de la réaction conduit à un mélange d'acétates (**5** + **6** + **7**) *inséparables* par les techniques classiques de chromatographie : ce mélange ne donne qu'une seule tache en chromatographie sur couche mince d'alumine ou de silice (avec ou sans incorporation de nitrate d'argent). Par contre, les alcools correspondants peuvent être séparés. Ainsi, après saponification du mélange (**5** + **6** + **7**) et chromatographie sur colonne d'alumine, une élution par le mélange pentane-benzène (7/3) permet d'obtenir dans l'ordre les alcools **2**, **3** et **4**. Cet ordre d'élution est déjà en accord avec les configurations des alcools 4 α et 4 β puisque les alcools axiaux sont en règle générale moins « polaires » que leurs isomères équatoriaux (**6**).

L'acétylation des alcools **2** et **3** conduit respectivement et quantitativement aux acétates **5** et **6** alors que l'acétylation de l'alcool **4** conduit à l'acétate **6**, au lieu de l'acétate **7** normalement attendu : ceci résulte vraisemblablement d'une transposition allylique analogue à la transposition 2-4 observée par WHITHAM (**7**) dans le cas des acétoxy-pinènes.

Détermination des structures.

La détermination de la structure des produits de réaction résulte d'un ensemble de preuves chimiques (tableau IV) et physiques.

Preuves chimiques.

L'oxydation chromique des alcools **2** et **3** conduit quantitativement à l'oxo-4 méthyl-3 (5 α) cholestène-2, **14** et l'oxydation chromique de l'alcool **4** au méthyl-3 oxo-2 (5 α) cholestène-3, **16**;

l'hydrogénation catalytique des alcools allyliques **2**, **3** et **4** conduit respectivement aux alcools **13** (hydroxy-4 β méthyl-3 β (5 α) cholestane), **15** (hydroxy-4 α méthyl-3 β (5 α) cholestane) et **11** (méthyl-3 β hydroxy-2 α (5 α) cholestane).

TABLEAU IV

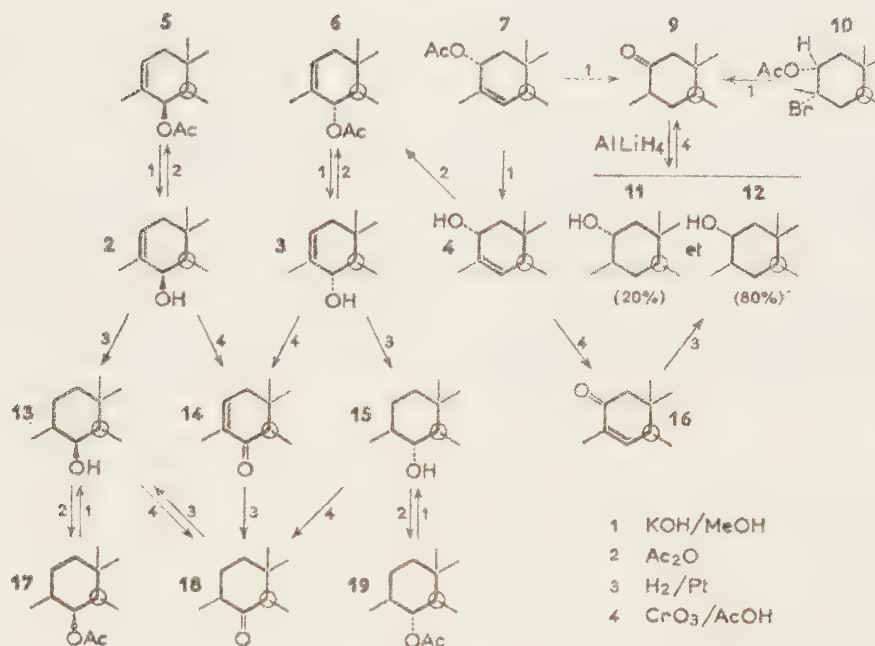


TABLEAU V

Produits	Diagrammes d'écarts	Signe	λ_{μ}	$\Delta\epsilon$
18		—	292 295 298 307	— 1,450 Maxi. — 1,380 mini. — 1,484 Maxi. — 0,895 inflex.
9		+	283 301 312	+ 1,582 Maxi. + 1,584 mini. + 1,527 Maxi.
22		+	292 300 302 313	+ 0,590 Maxi. + 0,495 mini. + 0,505 Maxi. + 0,305 inflex.

L'oxydation chromique des alcools 13 et 15 conduit à l'oxo-4 méthyl-3 β (5 α) cholestane, 18 et l'oxydation chromique de l'alcool 11 au méthyl-3 β oxo-2 (5 α) cholestane, 9.

La saponification du composé 10 conduit à la cétone 9 également obtenue par ouverture dans le dioxanne perchlorique du méthyl-3 β époxy-2 α : 3 α (5 α) cholestane, 8.

Preuves physiques.

La structure des cétones saturées 9 et 18 a été établie par l'étude des courbes d'absorption dichroïque; la connaissance de ces structures fixe la position des fonctions oxygénées des différents composés précurseurs ou dérivés de ces cétones.

Le tableau V groupe les résultats de l'étude dichroïque des deux cétones 18 et 9 isolées par transformation simple des composés formés dans l'oxydation thallique du méthyl-3

(5 α) cholestène-2, 1. Nous avons également rapporté sur ce même tableau les valeurs caractérisant la cétone 22 (oxo-1 méthyl-3 β (5 α) cholestane) puisqu'une telle cétone pouvait dériver de produits éventuellement acétoxylés dans l'oxythallation de 1. Cette cétone 22 a été obtenue en trois étapes: oxydation du méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 1 par le chromate de tertiobutyle (19) en méthyl-3 oxo-1 (5 α) cholestène-2, 20, hydrogénation de 20 en méthyl-3 β hydroxy-1 β (5 α) cholestane, 21 et oxydation de cet alcool en méthyl-3 β oxo-1 (5 α) cholestane, 22.

La structure des composés 20, 21 et 22 résulte des arguments suivants:

a) le chromate de tertiobutyle oxyde spécifiquement une oléfine en α de la double liaison;

b) les caractères physiques des composés 20, 21 et 22, très différents de ceux des composés homologues en position 2 et 4, sont voisins des caractères physiques de l'oxo-1 (5 α) cholestène-2, de l'oxo-1 (5 α) cholestane et de l'hydroxy-1 β (5 α) cholestane;

γ) la microanalyse, les spectres IR et UV de ces nouveaux composés sont en parfait accord avec de telles structures;

8) le spectre de RMN de la cétone **22** est également en faveur de la structure proposée (tableau VI).

Alors que pour **9** et **18** la simple application de la règle des octants (8) permet de prévoir le signe du dichroïsme (cf. tableau V), dans le cas de la cétone **22**, seuls la dispersion rotatoire de l'oxo-1 (5 α) cholestane négative mais très faible et la contribution positive du méthyle en 3 permettent d'expliquer le caractère anormalement élevé du dichroïsme positif observé. Dans ce dernier cas il est normal de s'attendre à un dichroïsme circulaire de faible amplitude (9).

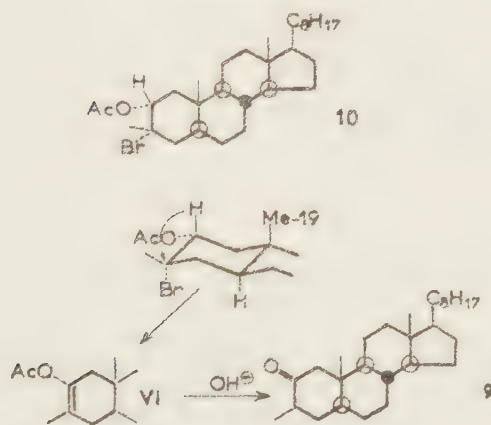
La configuration de tous les alcools a été déterminée par spectrographie IR dans la région de 1 040 à 950 cm^{-1} et vers 3 640 cm^{-1} . La différence entre alcools axiaux et alcools équatoriaux a toujours été corroborée par les différences de polarité en chromatographie sur couche mince d'alumine.

TABLEAU VI

Cétones	RMN: (Me 19)	
	Calculé	Trouvé
18	40	39
9	48	49,7
22	64	62,5

La structure du composé **10**, reliable par voie chimique à la cétone **9** résulte du fait qu'il n'est possible d'obtenir cette cétone **9** que par une seule voie : débromhydratation *trans* par attaque du proton en 2, formation de l'acétate d'énol, le méthyl-3 acétoxy-2 (5 α) cholestène-2, VI et saponification de cet acétate, dans la potasse méthanolique, conduisant à **9** (tableau VII).

TABLEAU VII



Discussion.

Mécanisme de formation des acétates allyliques.

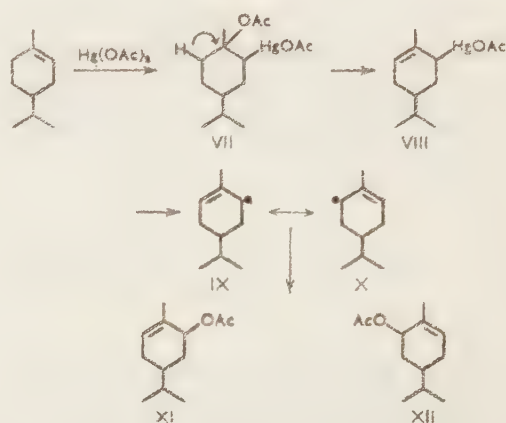
L'oxydation du méthyl-3 (5 α) cholestène-2, **1** par l'acétate thallique ne conduit à aucun produit de régression de cycle et se solde par une production importante d'acétates allyliques.

Cette oxydation diffère donc beaucoup de l'oxydation du cyclohexène étudié par WINSTEIN (1). Par contre, une analogie apparaît immédiatement entre nos résultats et ceux obtenus dans l'oxydation par $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ et $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, de molécules contraintes et beaucoup plus rigides que le cyclohexène :

a) l'acétate mercurique oxyde le carvomenthène en acétates racémiques **XI** et **XII**. Les premières hypothèses (10) faisaient intervenir la mobilité des protons en α de la double liaison pour expliquer la formation de ce racémique. L'interprétation de KERGOMARD (11) rend mieux compte des faits expérimentaux et entre autre de l'obtention du racémique **XI** et **XII**. Cette hypothèse se résume comme suit (Cf. tableau VIII) :

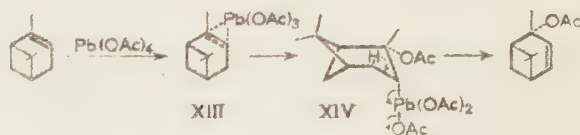
- formation d'un composé d'addition **VII**;
- départ d'acide acétique et formation de **VIII**;
- départ de mercure conduisant à la mésomérie $\text{IX} \leftrightarrow \text{X}$ avec obtention finale des acétates **XI** et **XII**.

TABLEAU VIII



b) De même l'attaque électrophile du tétracétate de plomb sur l'α-pinène conduit à la formation exclusive de l'acétoxy-2 *cis*-pinène-3 (**7**) par ouverture du complexe π, **XIII** [intermédiaire de CRIEGER (12)] (Cf. tableau IX).

TABLEAU IX



c) Les schémas réactionnels proposés pour l'oxymercuration des oléfines rigides et les analogies rencontrées entre l'oxythallation et l'oxymercuration (déjà rapportées dans la discussion) nous autorisent à proposer pour l'oxythallation de l'oléfine **1** un mécanisme réactionnel schématisé dans le tableau X.

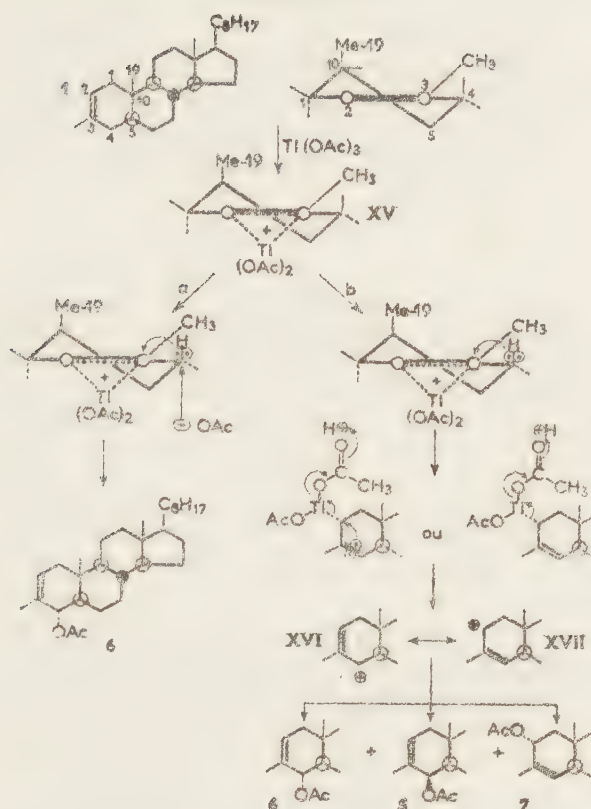
Dans un premier temps, l'équilibre



assure la formation du cation réagissant $\text{Ti}(\text{OAc})_2^+$ (13). Le rôle de H^+ dans cet équilibre explique l'apparente diminution de réactivité de $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ lorsqu'on passe de l'acide acétique, au chloroforme et au tétrachlorure de carbone (Cf. tableau II). Dans le cas du méthanol, la faible réactivité du sel thallique est due, par contre, à la très faible solubilité du carbure **1**.

Dans un second temps, le cation thallique $\text{Ti}(\text{OAc})_2^+$

TABLEAU X



participe à la formation (aujourd'hui largement admise) (14) d'un complexe d'addition XV, complexe symétrique semblable à ceux donnés par le mercure (15) ou le plomb (12) et analogue à l'ion bromonium bien connu (16). L'attaque de l'oléfine par $Ti(OAc)_3$ se fait dans un plan perpendiculaire au plan de la double liaison (ceci afin d'assurer un recouvrement maximum des orbitales π) et uniquement par la face α de la molécule, l'accès de la face β étant fortement gêné par la présence du méthyl-19 axial.

Ce complexe π , XV pourrait évoluer suivant le processus établi par TRAYLOR et BAKER, (17) pour l'oxymétallation du norbornène, mais l'absence de preuves cinétiques nous amène à proposer le schéma simplifié du tableau X. Ce schéma suppose deux modes d'évolution pour XV :

- dans la voie (a), l'attaque de C-4 par OAc^- conduit, par un mécanisme SN_2 , à la formation directe et exclusive de 6 ;
- par la voie (b), la décomposition du complexe thallique résulte de l'acidité du milieu, sans participation des OAc^- et conduit à la mésomérie $XVI \leftrightarrow XVII$.

Ce double mécanisme rend compte des proportions relatives des acétates obtenus : majorité de 6 (nettement favorisé), petite quantité de 5 et pas de méthyl-3-acétoxy-23 (5 α) cholestène-3. Il résulte, en effet, de l'examen des modèles de DREIDING des intermédiaires XVI et XVII que l'accès de la face β de la molécule, gêné en C-4 est interdit en C-2 par la présence de Me-19. L'acétate 7, très instable, comme nous l'avons déjà signalé, ne sera pas isolé.

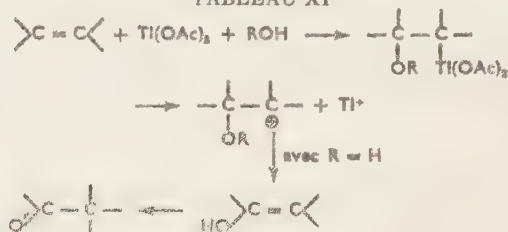
Mécanisme de formation des dérivés carbonyles.

Formation de la cétone saturée 9.

C'est également en se référant aux hypothèses classiques (13 et 18) que peut être expliquée la formation de

la cétone saturée 9 (tableau XI) : il faut alors admettre que le complexe XV s'ouvre différemment pour conduire à une liaison $C_3 - Ti(OAc)_3$. La probabilité de cette ouverture est sans nul doute beaucoup plus faible que la probabilité du mécanisme évoqué dans le tableau X : ceci expliquerait le faible pourcentage de cétone 9 formée.

TABLEAU XI



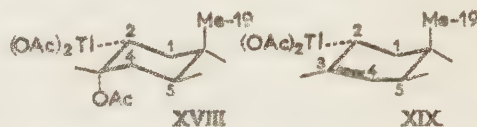
Formation de la cétone α, β éthylénique 16.

On connaît l'oxymercuration de la cyclohexanone en acétoxy-2 cyclohexanone (13). Il paraît par contre exclu que la cétone 16 puisse provenir de 9 selon un processus schématisé dans le tableau XII : en effet la cétone 9 traitée dans les conditions de l'expérience par l'acétate mercurique ne donne pas une trace de cétone α, β éthylénique 16. Aucun mécanisme plausible n'a pu être construit.

TABLEAU XII



Ce travail montre qu'il est possible de rapprocher les pouvoirs oxydants de l'acétate thallique et de l'acétate mercurique. Il serait intéressant de prolonger cette première étude par une étude cinétique de l'oxythallation de l'oléfine 1 pour mettre en évidence soit un intermédiaire du type XVIII, qui ferait adopter la théorie de TRAYLOR et



BAKER (17), soit un intermédiaire unique du type XIX qui viendrait corroborer le mécanisme simplifié que nous proposons.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les points de fusion non corrigés ont été pris sur platine chauffante Leitz 350.

Sauf indications contraires, tous les pouvoirs rotatoires sont mesurés à 5 830 Å dans le chloroforme à 1 % (Polarimètre Zeiss, 0,01°).

Les spectres IR ont été enregistrés en KBr sur Perkin Elmer 127 (Infra Cord).

Les enregistrements de RMN ont été effectués sur Varian HR 60 dans la deutérochloroforme en utilisant le TMS comme référence interne (*).

Les spectres d'absorption dichroïque ont été obtenus sur le dichrographe Roussel-Jouan (*).

(*) Nous remercions particulièrement M. WYLDZ, Directeur du Laboratoire de RMN de la Faculté des Sciences de Montpellier, le Service de Dichroïsme circulaire du Professeur OUAISSON et M. LEGRAND (Laboratoire de Recherches Roussel-Uclaf) pour leur aide et leurs conseils dans les études spectrométriques effectuées lors de la réalisation de ce travail.

Les microanalyses ont été faites au Laboratoire de P.E.N.S.C. de Montpellier.

Les séparations chromatographiques sur colonne d'Alumine ont été réalisées avec de l'alumine H Merck (degré III selon Brockmann); l'alumine G Merck a été utilisée pour les séparations sur couche mince. La révélation a été réalisée par pulvérisation d'une solution acéto-sulfurique d'anisaldéhyde (AcOH 50 cm³, H₂SO₄ 1 cm³ p-anisaldéhyde 0,5 cm³) et chauffage à 90°.

1. — Réactifs oxydants.

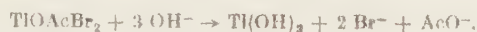
1. TlOAcBr₂ (M = 423).

A 520 mg d'acétate thalleux TlOAc (M = 263) est ajoutée une solution acétique de brome (20 %) jusqu'à dissolution complète des cristaux et recoloration de la solution. L'acide acétique est alors évaporé sous vide à 100°, — partiellement si l'on utilise immédiatement le réactif — totalement si l'on veut passer à l'acétate thallique.

Dans ce dernier cas on a obtenu : 840 mg pour 847 mg théoriques, soit un rendement de 99,5 %.

2. Tl(OAc)₃ (M = 381).

Au bromo acétate thallique TlOAcBr₂ précédemment préparé est ajoutée en excès une solution de soude 10 N



Le précipité brun d'hydroxyde thallique Tl(OH)₃ est centrifugé. Il est lavé à l'eau distillée et centrifugé; lavage et centrifugation sont répétés jusqu'à neutralité du liquide surnageant.

L'hydroxyde ainsi purifié est dissous à chaud dans l'acide acétique auquel on a ajouté la quantité stœchiométrique d'anhydride acétique



2,1 g d'acétate thalleux et 3,2 g (3 cm³) d'anhydride acétique condensent ainsi à 2,74 g de Tl(OAc)₃ (Rdt = 90 %). Ce produit est instable; il est préférable de ne pas l'isoler à l'état sec et de le conserver en solution acétique, obtenue par concentration sous vide et à 100° de la solution dans laquelle il s'est formé: la concentration maximum utilisée est alors de 23 %.

3. Hg(OAc)₂ (M = 286).

Nous avons préféré préparer ce réactif en solution acétique à partir de l'oxyde rouge de mercure, plutôt que d'utiliser l'acétate mercurique commercial, qui contient des quantités d'eau incontrôlables (11).

Dans le ballon où se fera l'oxydation, l'oxyde mercurique est traité à chaud par l'acide acétique et l'anhydride acétique anhydres de telle sorte que l'eau formée soit fixée en totalité par l'anhydride. On ajoute un excès d'acide acétique calculé pour obtenir une solution 0,3 M en acétate mercurique. Après refroidissement et prise en masse du sel, on ajoute le produit à transformer et l'on chauffe au bain d'huile entre 80 et 90°.

Méthyl-3 (5α) cholestène-2.

Le méthyl-3 (5α) cholestène-2, 1 est obtenu par la technique classique de Farmer et Kon (5) qui consiste à déshydrater dans l'anhydride acétique et l'acide acétique à reflux les alcools isomères obtenus par action du bromure de méthyl magnésium sur l'oxo-3 (5α) cholestane.

F = 82-83°; [α]_D = + 65,5° (test au TNM jaune).
[Lit.: F = 80-81° [α]_D = + 65° (5).]

Analyse C₂₈H₄₈: Calc. %: C 87,40 H 12,60
Tr. : 87,60 12,50.

Réaction d'oxydation.

1. Action de Tl(OAc)₃ sur le méthyl-3 (5α) cholestène-2, 1.

1) Oxydation.

5 g de méthyl-3 (5α) cholestène-2, 1 sont partiellement dissous dans 100 cm³ d'acide acétique à 100°. Une forte agitation est nécessaire pour disperser l'excès de carbure 1 liquide à cette température.

11,5 g de Tl(OAc)₃ dissous dans 50 cm³ d'acide acétique sont ajoutés goutte à goutte. La température est alors maintenue entre 80 et 90° pendant 4 h. Au bout de 2 h, le sel thalleux TlOAc commence à précipiter; au bout de 4 h, il est décanté et le filtrat est partiellement évaporé sous vide entre 80 et 90°.

On précipite l'excès de sel oxydant par 20 cm³ d'HCl N. Le précipité thallique est décanté et les produits organiques sont extraits à l'éther; les deux précipités thalleux et thalliques sont également lavés à l'éther. Les extraits étherés réunis sont lavés à l'eau, au carbonate de sodium (20 %) et enfin à l'eau jusqu'à neutralité. La phase étherée est séchée sur Sikkon, filtrée et évaporée sous vide: on obtient ainsi 5 à 5,5 g d'un résidu huileux légèrement jaune.

2) Isolement des produits de réaction:

a) Le résidu (5,5 g) obtenu précédemment est chromatographié sur alumine (180 cm³ dans le pentane).

le pentane (200 cm ³) élue	265 mg de carbure 1
le mélange pentane/benzène 30 % (800 cm ³) élue	2 700 mg du mélange (5 + 6 + 7)
le mélange pentane/benzène 35 % (400 cm ³) élue	350 mg de cétone 9
les mélanges pentane/benzène (50 à 100 %) éluent	2 150 mg (nature indéterminée)
	5 465 mg

b) Séparation des acétates isomères, 5, 6 et 7.

Le mélange 5 + 6 + 7 (2,7 g) est saponifié par 120 cm³ de potasse méthanolique (10 %) portée à ébullition pendant 3 h. Après addition d'eau (30 cm³) et extraction des composés organiques par l'éther, on isole 2,1 g de produits que l'on chromatographie sur Al₂O₃ (60 cm³ montés dans le pentane).

le mélange pentane/benzène 30 % (200 cm ³) élue	83 mg de 9
le mélange pentane/benzène 35 % (200 cm ³) élue	103 mg de 2
le mélange pentane/benzène 35 % (400 cm ³) élue	600 mg de 2 + 3
le mélange pentane/benzène 35 % (600 cm ³) élue	600 mg de 3
le mélange pentane/benzène 35 % (800 cm ³) élue	700 mg de 3 + 4
	2 086 mg

Chacun des mélanges 2 + 3 et 3 + 4 est rechromatographié sur alumine selon le même processus.

On arrive ainsi à la séparation suivante:

méthyl-3β oxo-2 (5α) cholestane, 9	83 mg
F = 137-138° (acétone); [α] _D = + 49°	
hydroxy-4β méthyl-3 (5α) cholestène-2, 2	303 mg
F = 128-129° (méthanol); [α] _D = + 99°	
mélange 2 + 3	200 mg
hydroxy-4α méthyl-3 (5α) cholestène-2, 3	1 070 mg
F = 118-119° (méthanol); [α] _D = + 20°	
mélange 3 + 4	158 mg
méthyl-3 hydroxy-2α (5α) cholestène-3, 4	134 mg
F = 110-111° (méthanol); [α] _D = + 79°	

2. Action de TlOAcBr₂ sur le méthyl-3 (5α) cholestène-2, 1.

1) Oxydation.

Pour 5 g de méthyl-3 (5α) cholestène-2, 1, 12,8 g de TlOAcBr₂ sont utilisés. L'oxydation conduit à 5 g de produits huileux légèrement jaunes.

2) Isolement des produits de réaction.

Les produits bruts de réaction (5 g) sont chromatographiés sur 150 cm³ de Kieselgel H, mélangés à 50 cm³ de célite 545.

le pentane (300 cm ³) élue	2 500 mg de carbure 1
le mélange pentane/benzène (7/3) (400 cm ³) élue	1 150 mg de 6 + 10
le mélange pentane/benzène (6/4) (300 cm ³) élue	750 mg de cétone 9
benzène (300 cm ³) et éther (300 cm ³) éluent	700 mg de produits non identifiés
	5 000 mg

Le mélange **6** + **10** est séparé par chromatographie sur couche mince suivant la technique préparative classique. L'épaisseur de la couche d'adsorbant (Kieselgel G Merck) peut varier de 1,5 à 2 mm. L'éluant utilisé est le benzène. Par suite d'un chevauchement partiel des produits **6** (Rf = 0,63) et **10** (Rf = 0,74) on n'extraît que les bandes « extrêmes » de la zone d'adsorbant qui ont été repérées les produits **6** et **10**. En trois opérations successives chacun des produits est obtenu pur :

acétoxy-4 α méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **6** 720 mg
(Rdt = 65 % du mélange **6** + **10** soit 16 % des produits de réaction)
F = 124,5-125,5° (acétone); $[\alpha]_D = +18,8^\circ$.
bromo-3 α méthyl-3 β acétoxy-2 α (**5a**) cholestane, **10** 450 mg
(Rdt = 35 % du mélange **6** + **10** soit 8 % des produits de réaction)

F = 125-126° (méthanol); $[\alpha]_D = +30^\circ$.

3. Action de $Hg(OAc)_2$ sur le méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **1**.

1) Oxydation

Le processus expérimental est analogue à celui adopté pour $Tl(OAc)_3$. Pour 3 g de méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **1**, 7 g de $Hg(OAc)_2$ sont utilisés. Au cours de cette oxydation il y a précipitation de mercure (métal). Le mercure est décanté au bout de 4 h, l'acide acétique est évaporé sous vide et les produits organiques sont extraits à l'éther selon le procédé habituel. On obtient un résidu huileux légèrement jaune (3,3 g).

2) Isolement des produits de réaction.

Les produits bruts de réaction sont fixés sur colonne d'alumine (100 cm³) dans le pentane.

le pentane (100 cm ³) élué	200 mg de carbure 1
le mélange pentane/benzène (7/3) (600 cm ³) élué	2 000 mg de 5 + 6 + 7
le mélange pentane/benzène (6/4) (400 cm ³) élué	330 mg de 16
le benzène (200 cm ³) et l'éther (200 cm ³) éluant	800 mg de produits non identifiés
	3 330 mg

Le mélange **5** + **6** + **7** est ensuite traité comme précédemment pour séparer les alcools correspondants **2**, **3** et **4**.

Corrélations entre les produits formés.

Hydroxy-4 β méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **2**.

Il est isolé par chromatographie des produits de saponification du mélange brut des acétates **5**, **6** et **7**.

F = 128-129° (méthanol); $[\alpha]_D = +99^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{48}O$:

Calc. %: C 83,93 H 12,08 O 3,99
Tr. : 83,66 11,92 4,00.

Spectre IR = bandes OH à 3 400 et 970 cm⁻¹

Acétoxy-4 β méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **5**.

F = 112-113° (acétone); $[\alpha]_D = +132^\circ$.

Analyse $C_{30}H_{50}O_2$:

Calc. %: C 81,39 H 11,38 O 7,23
Tr. : 81,39 11,29 7,24.

Spectre IR: bandes ester à 1 740 et 1 245 cm⁻¹.

Hydroxy-4 α méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **3**.

Il est obtenu par chromatographies successives des produits de saponification du mélange brut des acétates **5**, **6** et **7**.

F = 118-119° (méthanol); $[\alpha]_D = +20^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{48}O$:

Calc. %: C 83,93 H 12,08 O 3,99
Tr. : 83,88 11,89 3,97.

Spectre IR: bandes OH à 3 420 et 1 020 cm⁻¹.

Acétoxy-4 α méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **6**.

F = 124,5-125,5° (acétone); $[\alpha]_D = +18,8^\circ$.

Analyse $C_{30}H_{50}O_2$:

Calc. %: C 81,39 H 11,38 O 7,23
Tr. : 81,23 11,59 7,34.

Spectres IR: bandes ester à 1 740 et 1 240 cm⁻¹.

Méthyl-3 hydroxy-2 α (**5a**) cholestène-3, **4**.

Il est obtenu par chromatographies successives des produits de saponification du mélange brut des acétates **5**, **6** et **7**.

F = 110-111° (méthanol); $[\alpha]_D = +29^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{48}O$:

Calc. %: C 83,93 H 12,08 O 3,99
Tr. : 83,71 11,94 4,00.

Spectre IR: bandes OH à 3 350 et 1 025 cm⁻¹.

Acétate.

L'acétylation de cet alcool **4** conduit exclusivement à l'acétoxy-4 α méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **6** décrit précédemment.

Méthyl-3 oxo-2 (**5a**) cholestane, **9**.

1. Par chromatographie des produits bruts des réactions **1** + $Tl(OAc)_3$ et **1** + $TlOAcBr_2$.

F = 137-138° (acétone); $[\alpha]_D = +49^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{46}O$:

Calc. %: C 83,93 H 12,08 O 3,99
Tr. : 83,89 12,00 4,10.

Spectre IR: $\nu(CO)$ à 1 721 cm⁻¹.

2. Par saponification du méthyl-3 acétoxy-2 α (**5a**) cholestène-3, **7** contenu dans le mélange des acétates **5**, **6** et **7**: 2,7 g de ce mélange conduisent à 83 mg de **9**.

3. Par saponification du bromo-3 α méthyl-3 β acétoxy-2 α (**5a**) cholestane, **10**.

20 mg de **10** sont dissous dans 10 cm³ de potasse méthanolique (10 %) maintenue à ébullition sous reflux pendant 1 h. Après extraction, on obtient 17 mg d'un produit légèrement impur. Après recrystallisation dans l'acétone/eau, on obtient quantitativement la cétone **9**.

4. Par oxydation du méthyl-3 β hydroxy-2 α (**5a**) cholestane, **11** ou du méthyl-3 β hydroxy-2 β (**5a**) cholestane, **12**.

75 mg de **11** (ou **12**) dissous dans 15 cm³ d'acide acétique sont additionnés, à température ordinaire de 0,25 cm³ de la solution suivante: anhydride chromique (750 mg), eau distillée (0,25 cm³) et acide acétique (5 cm³). Cette solution oxydante est ajoutée lentement en maintenant une agitation magnétique rapide. L'oxydation est instantanée et la réaction terminée en fin d'addition (durée = 10 mn). On obtient de la sorte 50 mg de **9**.

5. Par ouverture, dans le dioxane perchlorique, du méthyl-3 β époxy-2 α : **3a** (**5a**) cholestane, **8**.

Le méthyl-3 β époxy-2 α : **3a** (**5a**) cholestane, **8** est obtenu par oxydation perchlorique du méthyl-3 (**5a**) cholestène-2, **1**. 372 mg de **1** sont dissous dans le minimum d'éther anhydre. On ajoute à la solution 272 mg d'acide monoperchlurique (soit un excès de 50 %) en solution éthérée. Le mélange est maintenu 18 h à 4°; les produits organiques sont extraits à l'éther et la phase éthérée traitée selon le procédé habituel. On obtient ainsi 360 mg d'époxyde **8**.

F = 108-109° (méthanol); $[\alpha]_D = +49^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{46}O$:

Calc. %: C 83,93 H 12,08 O 3,99
Tr. : 83,90 12,10 4,10.

Spectre IR: bandes époxydes à 802 et 812 cm⁻¹; 850 et 880 cm⁻¹.

Ouverture du méthyl-3 β époxy-2 α : 3 α (5 α) cholestane, 8.

309 mg de 8 sont dissous dans 2,6 cm³ de dioxanne perchlorique (0,01 N). La solution est maintenue 2 h 1/2 à 20°. On ajoute 8 cm³ d'eau et 16 cm³ d'éther. Après lavage de l'éther à l'eau, au carbonate de sodium et à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, on obtient 270 mg d'un produit impur. Ce produit est chromatographié sur une colonne de 10 cm³ d'alumine montée dans le pentane: le mélange pentane/benzène (7/3) élue 190 mg de cétone 9.

Bromo-3 α méthyl-3 β acétoxy-2 α (5 α) cholestane, 10.

Il est isolé par chromatographie des produits bruts de l'oxydation de Polène 1 par TIOAcBr₂.

F = 125-126° (méthanol); $[\alpha]_D = + 30^\circ$.

Analyse C₃₀H₄₈O₂Br:

Calc. %: C 68,64 H 9,86 O 6,73 Br 14,77
Tr. : 68,70 9,71 6,12.

Spectre IR = bandes ester à 1 750 et 1 240 cm⁻¹.

*Méthyl-3 β hydroxy-2 α (5 α) cholestane, 11.**1. Hydrogénation catalytique du méthyl-3 hydroxy-2 α (5 α) cholestène-3, 4.*

37 mg de l'alcool 4 dissous dans 30 cm³ d'éther sont hydrogénés en présence de platine (P = 0,30 kg/cm²; t = 4 h).

On obtient ainsi 35 mg d'alcool 11.

F = 112-113° (méthanol); $[\alpha]_D = + 22^\circ$.

Analyse C₂₈H₄₈O:

Calc. %: C 83,51 H 12,52 O 3,97
Tr. : 83,71 12,36 4,16.

Spectre IR: bande OH — équatorial à 1 035 cm⁻¹.

2. Réduction chimique (AlLiH₄) du méthyl-3 β oxo-2 (5 α) cholestane, 9.

95 mg de cétone 9 dissous dans 30 cm³ d'éther anhydre sont additionnés de 95 mg d'hydruure d'aluminium-lithium. Après 12 h d'ébullition à reflux, on ajoute 10 cm³ d'eau et de l'acide chlorhydrique (10 %) jusqu'à disparition du précipité d'hydroxydes; les produits organiques sont extraits à l'éther et la phase étherée traitée selon le procédé habituel. On obtient ainsi 90 mg du mélange des deux alcools isomères 11 et 12. Ce mélange est chromatographié sur une colonne de 4 cm³ d'alumine montée dans le pentane.

Le mélange pentane/benzène (7/3) (100 cm³) élue l'alcool 12 (70 mg).

Le mélange pentane/benzène (6/4) (100 cm³) élue l'alcool 11 (20 mg).

*Méthyl-3 β hydroxy-2 β (5 α) cholestane, 12.**1. Hydrogénation catalytique du méthyl-3 oxo-2 (5 α) cholestène-3, 18.*

70 mg de la cétone α,β -éthylénique 16 sont hydrogénés en solution étherée en présence de platine, (P = 0,25 kg/cm², t = 12 h). On a obtenu après extraction suivant le processus habituel 66 mg de 12.

F = 120-121° (méthanol); $[\alpha]_D = + 40^\circ$.

Analyse C₂₈H₄₈O:

Calc. %: C 83,51 H 12,52 O 3,97
Tr. : 83,89 12,42 3,56.

Spectre IR: bandes OH — axial à 3 400 et 992 cm⁻¹.

2. Réduction chimique (AlLiH₄) du méthyl-3 β oxo-2 (5 α) cholestane, 9.

(Cf. préparation de l'alcool isomère.)

*Hydroxy-4 β méthyl-3 β (5 α) cholestane, 18.**1. Hydrogénation catalytique de l'hydroxy-4 β méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 2.*

120 mg de l'alcool 2 sont hydrogénés dans les conditions habituelles. On obtient 115 mg de 18.

F = 160-161° (méthanol); $[\alpha]_D = + 20^\circ$.

Analyse C₂₈H₄₈O:

Calc. %: C 83,51 H 12,52 O 3,97
Tr. : 83,51 11,84 4,68.

Spectre IR: bandes OH — axial à 3 640 et 960 cm⁻¹.

2. Hydrogénation de l'oxo-4 méthyl-3 β (5 α) cholestane, 18.

Suivant le processus habituel, 55 mg de 18 donnent 50 mg de 18.

Acétoxy-4 β méthyl-3 β (5 α) cholestane, 17.

F = 113-114° (acétone); $[\alpha]_D = + 18^\circ$.

Analyse C₃₀H₅₂O₂:

Calc. %: C 81,02 H 11,79 O 7,20
Tr. : 80,84 11,63 7,33.

Spectre IR: bandes ester à 1 750 et 1 245 cm⁻¹.

*Hydroxy-4 α méthyl-3 β (5 α) cholestane, 15.**Par hydrogénation catalytique de l'hydroxy-4 α méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 8.*

A partir de 150 mg de 8, suivant le processus habituel, on obtient 145 mg de l'alcool 15.

F = 158-158,5° (méthanol); $[\alpha]_D = + 10^\circ$.

Analyse C₂₈H₄₈O:

Calc. %: C 83,51 H 12,52 O 3,97
Tr. : 83,17 12,47 4,21.

Spectre IR: bandes OH — équatorial à 3 645 et 1 030 cm⁻¹.

Acétoxy-4 α méthyl-3 β (5 α) cholestane, 19.

F = 134-135° (acétone); $[\alpha]_D = + 49,5^\circ$.

Analyse C₃₀H₅₂O₂:

Calc. %: C 81,02 H 11,79 O 7,20
Tr. : 80,90 11,62 7,14.

Spectre IR: bandes ester à 1 730 et 1 240 cm⁻¹.

Oxo-4 méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 14.

Ce composé est obtenu à partir de l'hydroxy-4 β méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 2 ou de l'isomère 4 α , 8.

A 75 mg de l'un de ces alcools 2 et 8 dissous dans 14 cm³ d'acide acétique on ajoute 0,37 cm³ de la solution de CrO₃ décrite précédemment. On obtient 55 mg de la cétone 14.

F = 125-126° (éthanol); $[\alpha]_D = + 61^\circ$.

Analyse C₂₈H₄₆O:

Calc. %: C 84,35 H 11,63 O 4,01
Tr. : 84,21 11,46 4,04.

Spectre IR: $\nu(\text{CO})$ à 1 675 cm⁻¹; $\nu(\text{C}=\text{C})$ ressaut à 1 630 cm⁻¹.

Spectre UV: $\lambda_{\text{max}} = 237,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,70$).

Méthyl-3 oxo-2 (5 α) cholestène-3, 16.

Il est obtenu directement par chromatographie des produits bruts de la réaction de l'acétate mercurique sur le méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 1.

F = 108-109° (éthanol); $[\alpha]_D = + 82^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{46}O$:

Calc. %: C 84,35 H 11,63 O 4,01
Tr. : 84,36 11,57 4,12

Spectre IR: $\nu(CO)$ à 1 680 cm^{-1} ; $\nu(C=C)$: ressaut à 1 640 cm^{-1} .
Spectre UV: $\lambda_{max} = 241,5$ m μ ($\log \epsilon = 3,90$).

Oxo-4 méthyl-3 β (5 α) cholestane, 18.1. Hydrogénation ménagée de l'oxo-4 méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 14.

60 mg de la cétone α , β éthylénique 14 sont hydrogénés en présence de platine sous une pression de 0,15 kg/cm². L'hydrogénation est totale au bout de 2 h et conduit à 55 mg de cétone 18.
 $F = 117-118^\circ$ (acétone); $[\alpha]_D = +36,5^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{46}O$:

Calc. %: C 83,93 H 12,08 O 3,99
Tr. : 84,00 12,02 4,19.

Spectre IR: $\nu(CO)$ à 1 710 cm^{-1} .

2. Oxydation des alcools 13 ou 15.

A 40 mg de l'hydroxy-4 β méthyl-3 β (5 α) cholestane, 13 (ou de l'isomère-4 α , 15), dissous dans 8 cm³ d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte 0,2 cm³ de la solution oxydante décrite précédemment. On obtient 32 mg de cétone 18.

Méthyl-3 oxo-1 (5 α) cholestène-2, 20.

Par oxydation du méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 1 par le chromate de tertibutyle, selon KENT et WALLIS (19):

1 g de méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 1 dissous dans 5 cm³ de CCl_4 anhydre porté à 80° sont additionnés de 12 cm³ de la solution de chromate de tertibutyle préparée selon KENT et WALLIS (19) et de 3 cm³ d'acide acétique glacial. La solution est maintenue à 80° et agitée pendant 45 mn; on ajoute alors 1,2 cm³ d'anhydride acétique. L'agitation magnétique et le chauffage à 80° sont maintenus 10 h. Après refroidissement dans un bain d'eau glacée, on ajoute lentement 1,8 g d'acide oxalique dissous dans 18 cm³ d'eau, puis encore 1,8 g d'acide oxalique cristallisé. Pendant cette opération, la température doit être maintenue aux environs de 10°. Le mélange est agité pendant 2 h. Après décantation, la phase aqueuse est extraite trois fois par CCl_4 et les solutions de CCl_4 réunies, lavées à l'eau, au bicarbonate de potassium (10 %) et encore à l'eau. Après filtration et évaporation sous vide on obtient 900 mg de produits bruts. Par chromatographie sur colonne d'alumine (30 cm³ d' Al_2O_3 /pentane), une quantité négligeable (20 mg) d'oxo-4 méthyl-3 (5 α) cholestène-2, 14 est élue par le mélange pentane/benzène 20 % et 400 mg de méthyl-3 oxo-1 (5 α) cholestène-2, 20 sont élués par le mélange pentane/benzène 30 %.

$F = 112-113^\circ$ (éthanol); $[\alpha]_D = +146^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{46}O$:

Calc. %: C 84,35 H 11,63 O 4,01
Tr. : 84,36 11,47 4,12.

Spectre IR: $\nu(CO)$ à 1 675 cm^{-1} ; $\nu(C=C)$ à 1 645 cm^{-1} .
Spectre UV: $\lambda_{max} = 233$ m μ ; $\log \epsilon = 4$.

Méthyl-3 β hydroxy-1 β (5 α) cholestane, 21.

130 mg de méthyl-3 oxo-1 (5 α) cholestène-2, 20 dissous dans 20 cm³ d'éther éthylique sont hydrogénés en présence de platine. ($p = 0,25$ kg/cm²; $t = 4$ h).

On obtient de la sorte 120 mg de méthyl-3 β hydroxy-1 β (5 α) cholestane, 21.

$F = 91-93^\circ$ (méthanol); $[\alpha]_D = +20^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{50}O$:

Calc. %: C 83,51 H 12,52 O 3,97
Tr. : 83,17 12,47 4,21.

Spectre IR: bande OH — équatorial à 1 040 cm^{-1} .

Méthyl-3 β oxo-1 (5 α) cholestane, 22.

90 mg de méthyl-3 β oxo-1 β (5 α) cholestane, 21 oxydés suivant le processus habituel donnent 70 mg de méthyl-3 β oxo-1 (5 α) cholestane, 22.

$F = 89-91^\circ$ (acétone); $[\alpha]_D = +114^\circ$.

Analyse $C_{28}H_{46}O$:

Calc. %: C 83,93 H 12,08 O 3,99
Tr. : 84,00 12,02 4,19.

Spectre IR: $\nu(CO)$ à 1 700 cm^{-1} .

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) C. B. ANDERSON et S. WINSTEIN, *J. org. Chem.*, 1963, **28**, 605.
- (2) A. CRASTES DE PAULET et J. BASCOUL, *Bull. Soc. chim.*, 1962, pp. 401 et 1757.
- (3) J. BASCOUL et CRASTES DE PAULET, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 945.
- (4) F. BRUCE, L. F. FISHER et R. P. JACOBSEN, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 2, Wiley, 19 XX, p. 439.
- (5) S. N. FARMER et G. A. R. KON, *J. chem. Soc.*, 1937, p. 1414.
- (6) C. W. SHOPPEE, *Chemistry of the steroids*, Butterworths London, 1958, p. 69.
- (7) G. H. WHITHAM, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 2232.
- (8) L. VELLUZ, M. LEGRAND et M. GROSJEAN, *Optical circular dichroism*, Verlag Chemie, Academic Press, New York and London, 1965, p. 88.
- (9) C. DJERASSI, H. WOLF et E. BUNNENBERG, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 4552.
- (10) W. TREIBS et BAST, *Ann.*, 1949, **561**, 165.
- (11) A. KERCOMARD, *Ann. Chim.*, 1959, [12], **8**, 172.
- (12) R. CRIEGER, *Angew. Chem.*, 1958, **70**, 173.
- (13) H. J. KARRER, *Ann. Chem.*, 1962, **656**, 204.
- (14) J. CHATT, *Chem. Rev.*, 1951, **48**, 7.
- (15) H. J. LUCAS, F. R. HEPNER et S. WINSTEIN, *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 3102.
- (16) J. ROBERTS et G. E. KIMBALL, *J. amer. chem. Soc.*, 1937, **59**, 947.
- (17) a) T. G. TRAYLOR et A. W. BAKER, *Tetrahedron Letters*, 1959, p. 14; — b) T. G. TRAYLOR et A. W. BAKER, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2746.
- (18) R. GRINSTEAD, *J. org. Chem.*, 1961, **26**, 238.
- (19) G. J. KENT et E. S. WALLIS, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1235.

SUR LES EFFETS DIRECTEURS
DES TRANSPOSITIONS SPINALES - I :
GENERALITES - HYPOTHESE.

11

" SUR LES EFFETS DIRECTEURS DES TRANSPOSITIONS SPINALES "

par J. BASCOUL, B. COCTON et A. CRASTES DE PAULET

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
Groupe de Recherches sur la Biochimie des Stéroïdes - U.58
Institut de Biologie - Montpellier.

La transposition spinale partielle ou totale des composés polycycliques a généralement lieu quand la jonction des cycles est de type trans-anti-trans (1) (2)(3)(4)(5)(6)(7).

Cette condition n'est pas suffisante comme le montre par exemple la réaction des époxydes 1 et 2 avec l'éthérate de trifluorure de bore : l'époxyde 1 donne lieu à une transposition spinale totale (6)(7) alors que les modifications de 2 restent limitées au noyau cyclopentanique et conduisent de façon prédominante à la lumi-19 Nor-androstanolone (2 est obtenu par époxydation de l'un des pseudo-stéroïdes d'une 19-nor Androstanolone).

Nous avons essayé de déterminer, dans le cas où cette condition est respectée (stéroïdes, triterpènes tétra et pentacycliques) la nature de l'effet directeur prédisposant ces composés polycycliques à la transposition spinale totale ou partielle.



Dans l'exemple précédent, les structures antipodales des cycles A, B et C dans 1 et 2 permettaient, à priori, de prévoir un comportement analogue vis à vis d'un même réactif : l'éthérate de trifluorure de bore, dans les mêmes conditions de réaction.

La nette différence de comportement de 1 et de 2 suggère que c'est l'ensemble de l'édifice moléculaire qui conditionne la transposition spinale, et en particulier que les effets à longue distance sont prédominants. L'effet directeur dans 1 doit se localiser au niveau du noyau D.

Cette observation et l'analyse des caractères structuraux communs aux stéroïdes et aux polyterpènes donnant in vitro une inversion spinale totale ou partielle, permettent d'élaborer une hypothèse sur la nature de l'effet directeur responsable de ce type de transposition. Cette hypothèse est la suivante : pour qu'une inversion spinale ait lieu dans un système polycyclique carboné (stéroïde par exemple) trois conditions doivent être réalisées simultanément :

- 1. La molécule doit être le siège d'une tension intracyclique : tension angulaire de BAYER ou tension de PFITZER ou interaction entre substituants encombrants.

Cette tension doit être différente de celle éventuellement imposée à la molécule par la fonction jouant le rôle de facteur déclenchant. Dans le composé I, par exemple, l'époxyde (fonction déclenchante) donne lieu à une tension qui ne peut jouer le rôle d'effet directeur : elle disparaît lors de l'amorçage de la transposition spinale qui se fait par clivage acido catalysé.

- 2. Cette molécule doit porter une fonction déclenchante.

La transposition spinale peut alors se développer à partir d'un carbonium ou d'un atome de carbone déficient en électrons formé par clivage de la fonction déclenchante. Le mécanisme de l'inversion est tel que la charge positive ainsi créée ait tendance à se rapprocher du centre de la tension (nous dirons dans la suite que la transposition spinale va de la fonction déclenchante vers le site de la tension).

- 3. La tension intracyclique et la fonction déclenchante doivent être localisées en deux sites éloignés de la molécule. Dans le cas où ces deux sites sont proches, la réaction conduit à un réarrangement localisé au niveau du siège de la tension.

Dans cette hypothèse, le rôle de la tension intracyclique comme élément directeur de la transposition spinale se justifie par les considérations suivantes : la tension intracyclique se manifeste par une déformation des cycles affectant la valeur des angles dièdres (8).

L'effet directeur de la tension résulte de la propagation de cette déformation par des modifications successives des angles dièdres (transmission conformationnelle (8)(9)(10) aboutissant à une décompression stérique :

l'inversion spinale correspond ainsi à l'évolution du système polycyclique, dans l'état de transition, vers l'arrangement présentant la moindre tension.

Dans notre hypothèse les effets électrostatiques (comme l'effet inductif) peuvent être favorisants mais toujours incapables à eux seuls de déterminer la transposition spinale comme le montrent les résultats expérimentaux (Cf. Tableau). Par contre, ils peuvent se manifester quand elle se développe, si le carbonium ou le carbone déficient en électrons (dans l'état de transition) se trouve à une distance suffisamment faible d'une fonction possédant un effet inductif.

Cette hypothèse constitue un moyen de prévision des conditions dans lesquelles peuvent avoir lieu les transpositions spinales pour une molécule polycyclique donnée. Pour vérifier sa validité, nous avons éprouvé l'exactitude de ces prévisions en série androstane ou A-nor gonane.

On a utilisé comme fonction déclenchante la liaison éthylénique (sauf dans la série A-nor gonane (7) où c'est un époxyde).

La protonation est effectuée au moyen de ClH dans divers solvants anhydres. Les pourcentages rapportés concernent le système ClH/éthanol à la température de reflux. La réaction est arrêtée quand la proportion des produits formés ne varie plus (72 heures en moyenne). Ce système permet de suivre l'évolution de la réaction et d'isoler dans chaque cas des produits intermédiaires qui seront décrits ultérieurement.

I - SERIE GONANE OU ANDROSTANE.

Les molécules de ces deux séries sont le siège d'une tension au niveau du dièdre 12, 13, 14, 8 (cycles C et D). L'hypothèse formulée permet les prévisions suivantes :

- a) si la fonction déclenchante se situe au niveau des cycles C et D, son clivage conduira à un réarrangement intéressant seulement ces cycles.
- b) si la fonction déclenchante se situe au niveau du cycle A, on pourra observer une inversion spinale totale ou partielle. Elle aura lieu de A vers D, entraînant le déplacement des substituants des carbones asymétriques de D vers A.

L'analyse de ces résultats appelle les commentaires suivants :

1. Ces résultats sont en accord avec notre hypothèse : seuls 5 et 6, où la fonction déclenchante (Δ_5) et la zone de tension sont éloignées, donnent lieu à une transposition spinale partielle (5 $\rightarrow$ 9), ou totale (inversion spinale : 6 $\rightarrow$ 10).
2. Ces résultats, comparés à ceux de KIRK (I) suggèrent que la chaîne latérale en C₈ du cholestane introduit une tension supplémentaire importante dans le noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène. Cela a pour effet d'accroître considérablement la proportion du produit formé par transposition spinale totale (80% dans le cas du Δ_5 cholestène, contre 15% de 10. Cette proportion n'est pas modifiée en utilisant le réactif utilisé par KIRK et Coll. (I)
3. Ces résultats montrent aussi que l'effet inductif d'une fonction oxygénée n'est pas à lui seul capable de jouer le rôle d'effet directeur (4a $\rightleftharpoons$ 8a et 4b $\rightleftharpoons$ 8b) mais qu'il peut modifier le développement d'une transposition spinale après qu'elle ait été mise en oeuvre. Ainsi la transposition spinale 5 $\rightarrow$ 9 devient une inversion spinale 6 $\rightarrow$ 10 si le substrat possède une fonction oxygénée en I7.

II - D-HOMO GONANE OU ANDROSTANE.

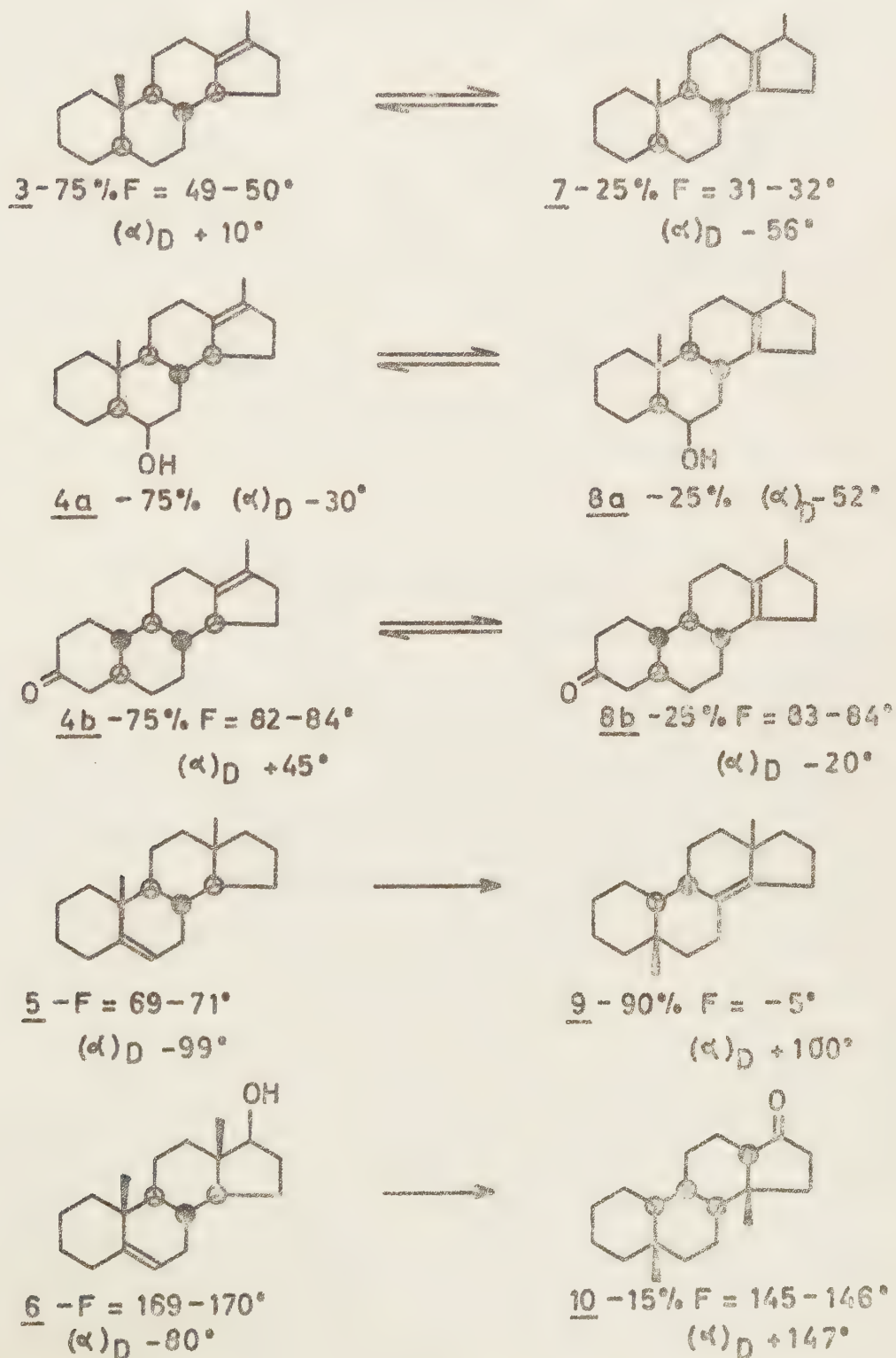
Ces molécules ne présentent pas de tension intracyclique importante. Une transposition spinale ne peut avoir lieu que si l'on introduit une tension sur un cycle (le cycle D par exemple). Ceci est réalisé par une chaîne latérale en position axiale ou une jonction cis avec un cycle substitué (Cf. II).

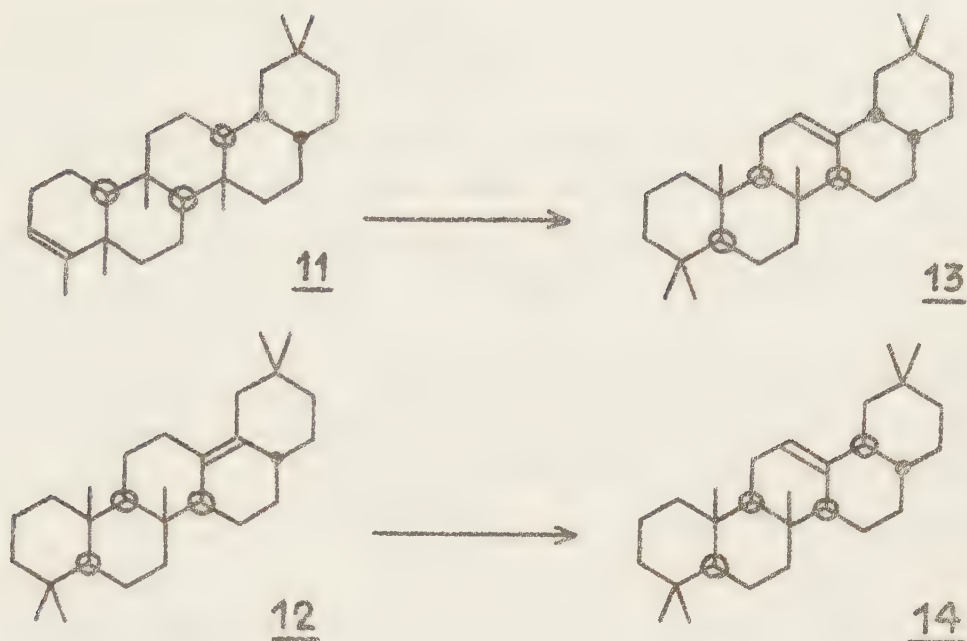
Dans ces conditions, l'inversion spinale ne peut se développer, d'après notre hypothèse, que si la fonction déclenchante est éloignée du siège de la tension, et dans le sens (celui du déplacement du carbonium ou du carbone déficient en électrons) de A vers D : elle ne peut avoir lieu de D vers A.

Si la fonction déclenchante se situe au niveau du siège de la tension, on observe un réarrangement local.

Les réarrangements du friedel-3-ène II et de l'oléan-13 (I8)ène 12 observés par SUMER et Coll. (5) vérifient pleinement ces déductions.

Donc, pour un tel système, ne présentant pas d'autre centre de tension, ce qui est généralement le cas pour les stéroïdes naturels, les transpositions spinales n'ont lieu que de A vers D et jamais de D vers A. Les résultats de l'expérimentation destinée à vérifier ces précisions sont exposés dans les séquences suivantes :





III - A.NOR GONANE-A-NOR ANDROSTANE

Ces structures sont le siège de deux tensions analogues au niveau des dièdres 1,10,5,4 et 12,13,14,8. Par conséquent si un tel système possède une "fonction déclenchante", elle sera forcément proche de l'un des centres de tension intracyclique. Selon notre hypothèse ces structures ne pourront donc donner que des réarrangements localisés au niveau des cycles A ou D : la proportion de composés ayant subi l'inversion spinale doit être faible. Tel est effectivement le cas : l'expérimentation effectuée sur les époxy 3 ξ -5 ξ A-nor stéroïdes (7) est en accord avec ces prévisions.

B I B L I O G R A P H I E

1. J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK - Tetrahedron 1969, p. 149
 2. M. FETIZON, P. FOY - Chem. Comm., 1967, p. 1005
 3. J.C. JACQUESY, J. LEVISALLES, J. WAGNON - Chem. Comm., 1967, p. 25
 4. M.M. JANOT, C. MONNERET, QUI KUONG-HUU, R. GOUTAREL - C.R. Acad. Sci.(C) 1967, p. 1468.
 5. J.L. COURTNEY, R.M. GACOINE, A.Z. SUMER - J. Chem. Soc., 1958, p. 881
 6. J. BASCOUL, A. CRASTES DE PAULET - Chem. Comm., 1968, p. 256
 7. J. BASCOUL et A. CRASTES DE PAULET - Bull. Soc. Chim., 1969, p. 189
 8. R. BUCOURT et D. HAINAUT - Bull. Soc. Chim., 1967, p. 4562 et mémoires précédents.
 9. D.H.R. BARTON - Expériencia, Supl. II, 1955, p. 121
 10. L. MAMLOK - Bull. Soc. Chim., 1967, p. 3827.
-

SUR LES EFFETS DIRECTEURS
DES TRANSPOSITIONS SPINALES - II :
PROTONATION DE STEROIDES ETHYLENIQUES.

I - RAPPEL DE L'HYPOTHESE FONDAMENTALE.

Nos récents travaux (1) nous ont conduit à proposer une hypothèse sur les conditions nécessaires pour qu'une transposition spinale ait lieu dans un composé polycyclique.

Cette hypothèse de travail peut se résumer en cinq points. Pour qu'une transposition spinale intervienne dans un composé polycyclique, il faut :

- que la conformation de ce composé soit rigide,
- que la configuration soit de type trans-anti-trans ... à la jonction des cycles,
- que ce composé soit le siège d'une tension intracyclique,
- qu'il possède une fonction déclenchante,
- et que la fonction déclenchante soit éloignée du siège de la tension.

C'est en vue de vérifier cette hypothèse déjà formulée (1) que nous avons effectué sur divers composés les essais de transposition spinale que nous allons décrire.

II - ESSAIS DESTINES A METTRE EN OEUVRE UNE INVERSION SPINALE SUR DES STEROIDES.

(A) - Etude générale des conditions expérimentales.

Définissons tout d'abord les conditions expérimentales de nos essais.

Sans entrer dans le détail du mécanisme réactionnel nous avons admis, conformément aux hypothèses et aux résultats obtenus par divers auteurs (2,3,4,5,6,7,8), que la transposition spinale s'effectuait par une succession de transpositions cis 1-2 des atomes de carbone asymétriques de jonction des cycles entraînant une inversion de configuration de ces mêmes atomes de carbone. Ceci résulte d'un processus d'élimination trans diaxial intramoléculaire qui conduit, par exemple, dans le cas de la transposition du 17 β -hydroxy androsta-5-ène 40 (étudiée en détail plus loin) au schéma suivant : (Fig. I).

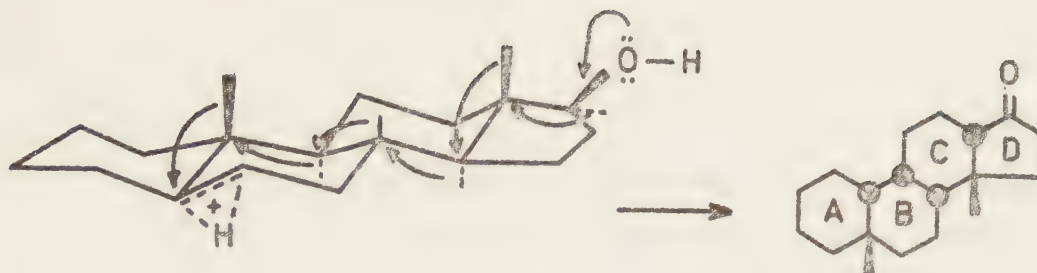


FIGURE 1

Cette transposition fait apparaître une charge positive sur le C,5. Le carbonium ainsi créé provoque une attaque nucléophile trans diaxiale de la part du doublet C,I0 - C,I9 et conduit à une transposition cis I-2 du Méthyle-I9 avec apparition d'une charge positive sur le C,I0. Cette charge positive provoque une nouvelle attaque nucléophile trans diaxiale de la part du doublet C,9 - H,9 α ... etc ... Cette migration du carbonium conduit finalement à la cétone 43.

Tout se passe donc comme si la charge positive se déplaçait du noyau A vers le noyau D. Nous dirons que la transposition spinale va de A vers D. Il faut remarquer que dans ces conditions les substituants CH₃(I9), H(9 α), H(8 β), H(I3 α), CH₃(I8) et H(I7 α) migrent de D vers A.

Dans l'étude de telles transpositions, doivent être parfaitement définies :

1. - la nature de la fonction faisant apparaître le carbone déficient en électrons ; cette fonction sera appelée fonction déclenchante de la transposition spinale.
2. - la nature des conditions permettant le clivage de la fonction déclenchante.

1. Nature de la fonction déclenchante.

Nous avons choisi la liaison éthylénique comme fonction déclenchante par raison de simplicité. La protonation conduit à un système pauvre en électron susceptible de mettre en oeuvre une transposition intramoléculaire.

Nous n'avons que peu utilisé l'époxyde comme fonction déclenchante et ceci pour trois raisons principales :

- a) Nécessité, pour obtenir des résultats directement comparables, d'utiliser de préférence la même fonction déclenchante. Or, certains époxydes sont d'accès difficile ; pour cette même raison, nous n'avons pas utilisé d'autres fonctions telles que la fonction amine (5,10) ou toute autre fonction génératrice de C^+ .
- b) Difficulté d'obtention des époxydes isomères à l'état pur. Leur polarité en chromatographie est dans la plupart des cas très voisine (R_f égaux à 5% près).
- c) Fréquence des réactions "parasites" : transpositions de type pinacolique, réactions secondaires de l'hydroxyle, formation de cétones par clivage acido catalysé de l'époxyde.

2. Nature du système utilisé pour obtenir une protonation efficace.

Le problème consistait à choisir un système solvant/acide de nature :

- à protoner une liaison éthylénique,
- à donner une durée de vie maximum au carbocation prenant naissance,
- à éviter les réactions secondaires.

Nous avons utilisé à cette fin plusieurs acides en solution dans divers solvants. Nous avons ensuite essayé ces différents systèmes à plusieurs températures.

- Les acides utilisés sont : l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide p-toluène sulfonique.(A.PTS)
- Les solvants : diglyme, acide acétique, éthanol, chlorure de méthylène, chloroforme.
- Les températures de réaction particulièrement étudiées sont les suivantes : -70° , -30° , 0° et la température d'ébullition du solvant considéré.

Sauf indications contraires, les résultats rapportés ici proviennent d'expérimentations faites dans l'éthanol anhydre ou l'acide acétique avec un barbotage de HCl anhydre.

Ces systèmes utilisés dans les conditions décrites dans la partie expérimentale conduisent à des résultats facilement interprétables pour les cyclènes stéroïdes choisis. Dans le cas des produits possédant une fonction alcool, il apparaît des réactions "parasites" dont l'interprétation fera l'objet d'une partie de la discussion.

Certains systèmes tels que celui chloroforme/acide sulfurique à 0° ou éthanol/acide p-toluène sulfonique fournissent des résultats plus simples. Les réactions dans ces solvants ne sont que succinctement abordées.

(B) - Etude particulière des essais de transposition spinale.

Comme nous l'avons déjà indiqué, ces essais ont été effectués sur des composés polycycliques de type stéroïde. Ces composés sont : soit des hydrocarbures, soit des composés ayant une seule fonction oxygénée (une cétone ou un alcool) soit enfin des composés possédant deux fonctions oxygénées.

Tous ces composés appartiennent aux séries androstane et D-homo androstane. Les essais de transposition effectués en vue de justifier l'hypothèse que nous avons proposée sont exposés en trois chapitres concernant chaque espèce de substrat.

Sont analysés successivement les résultats donnés par :

1. les composés qui présentent une tension intracyclique (composés choisis dans la série androstane) et dans lesquels la fonction déclenchante se situe au niveau de la tension.
2. les composés qui présentent une tension intracyclique (composés choisis en série androstane) et dans lesquels la fonction déclenchante est éloignée du site de la tension.
3. les composés polycycliques qui ne présentent pas de tension intracyclique notable (choisis dans la série D-homo androstane).

1. Composés polycycliques possédant une tension intracyclique et une fonction déclenchante contiguë.

Les réactions ont été effectuées respectivement sur des hydrocarbures monoéthyléniques et des composés mono oxygénés monoéthyléniques de la série androstane. Ils possèdent tous une tension intracyclique au niveau du dièdre (12, 13, 14, 8). Cette tension est due à la jonction des cycles C (cyclohexanique) et D (cyclopentanique) (9).

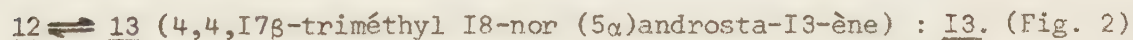
Selon notre hypothèse, puisque la fonction déclenchante est située au niveau de la tension, les divers composés étudiés ne doivent pas donner de transposition spinale : ils ne doivent subir qu'une isomérisation localisée au niveau du site de la tension.

a) Réaction effectuée avec des hydrocarbures

Ces hydrocarbures sont les suivants :

- le 17-méthyl 18,19-bisnor (5 α) androsta-13(17)-ène : 4
- le 17-méthyl 18-nor (5 α) androsta-13(17)-ène : 7
- le 4,4,17-triméthyl 18-nor (5 α)androsta-13(17)-ène : 12

Quel que soit le milieu réactionnel (HOAc/HCl EtOH/HCl ou CHCl₃/A.PTS, à la température d'ébullition du solvant considéré) ces hydrocarbures conduisent à un équilibre :



On observe donc une transposition de type WAGNER-MEERWEIN au cours de laquelle la fonction déclenchante reste au niveau du site de la tension intracyclique. Les seuls produits présents en fin de réaction sont dans chaque cas les deux pseudo-stéroïdes dans les proportions relatives approximativement constantes, à savoir : pour le Δ -13(17) 75% et pour le Δ -13(14) 25%.

Il s'agit dans ce cas d'une simple équilibration sans transposition spinale.

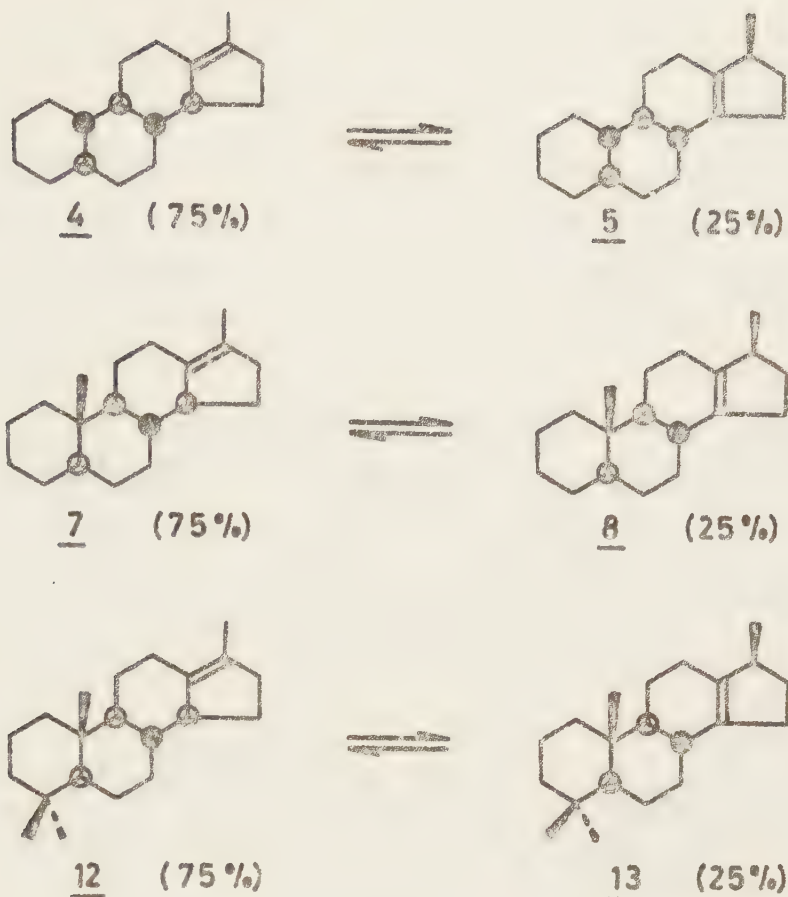


FIGURE 2

b) Réactions effectuées sur les composés mono oxygénés.

- α - Les composés carbonylés utilisés sont les suivants :

- le 3-oxo 17-méthyl 18,19-bisnor (5α)androsta-13(17)-ène : 15
- le 3-oxo 17-méthyl 18-nor (5α)androsta-13(17)-ène : 18
- le 6-oxo 17-méthyl 18-nor (5α)androsta 13(17)-ène : 23

Dans les mêmes conditions expérimentales (avec les mêmes réactifs et avec les mêmes solvants) on observe ici encore, dans chaque cas, des réactions d'équilibration dans lesquelles apparaissent seuls les pseudo-stéroïdes correspondants : Δ13(14) (Fig. 3). Il n'y a pas de formation de produit d'inversion spinale.

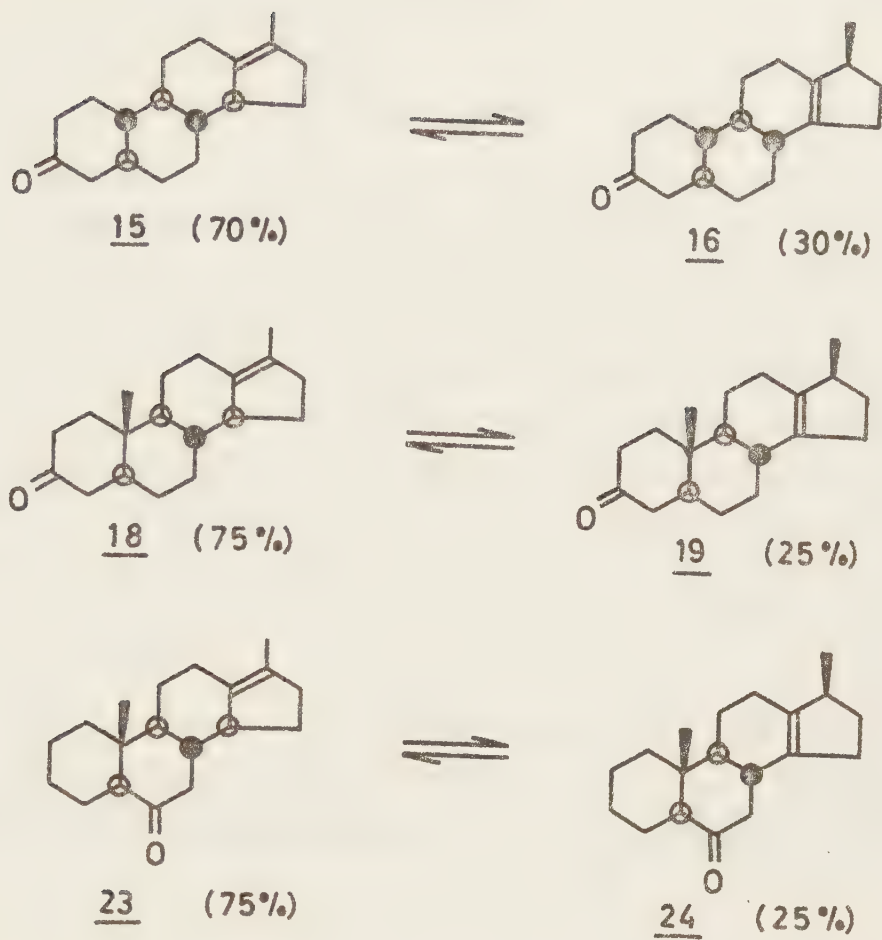


FIGURE 3

- β - Les substrats monohydroxylés utilisés sont les suivants :

- le 3 β -hydroxy 17-méthyl 18-nor (5 α)androsta-13(17)-ène : 26
- le 6 β -hydroxy 17-méthyl 18-nor (5 α)androsta-13(17)-ène : 28

Nous avons utilisé pour la protonation le système EtOH/HCl : le système "usuel" AcOH/HCl conduit en effet à l'acétylation quasi immédiate de l'hydroxyle. Malheureusement, le système EtOH/HCl provoque aussi des réactions "parasites" avec l'hydroxyle pour des temps de réaction prolongés (en général plus de 40 heures). Ainsi, parallèlement à la réaction d'équilibration entre pseudo stéroïdes $\Delta 13(17) \rightleftharpoons \Delta 13(14)$ (Fig. 4) apparaît une réaction de chloration immédiatement suivie de déshydrohalogénéation. L'éthylénique alors formé est susceptible d'évoluer lui-même et de donner (par transposition obéissant probablement aux conditions de l'hypothèse que nous avons proposée) un diène conjugué. La nature précise des composés n'a toutefois pas pu être élucidée.

Mais en dehors de ces réactions secondaires (discutées dans la quatrième partie de ce mémoire) on n'observe, ici encore, qu'une simple équilibration entre pseudo stéroïdes et pas de transposition spinale.

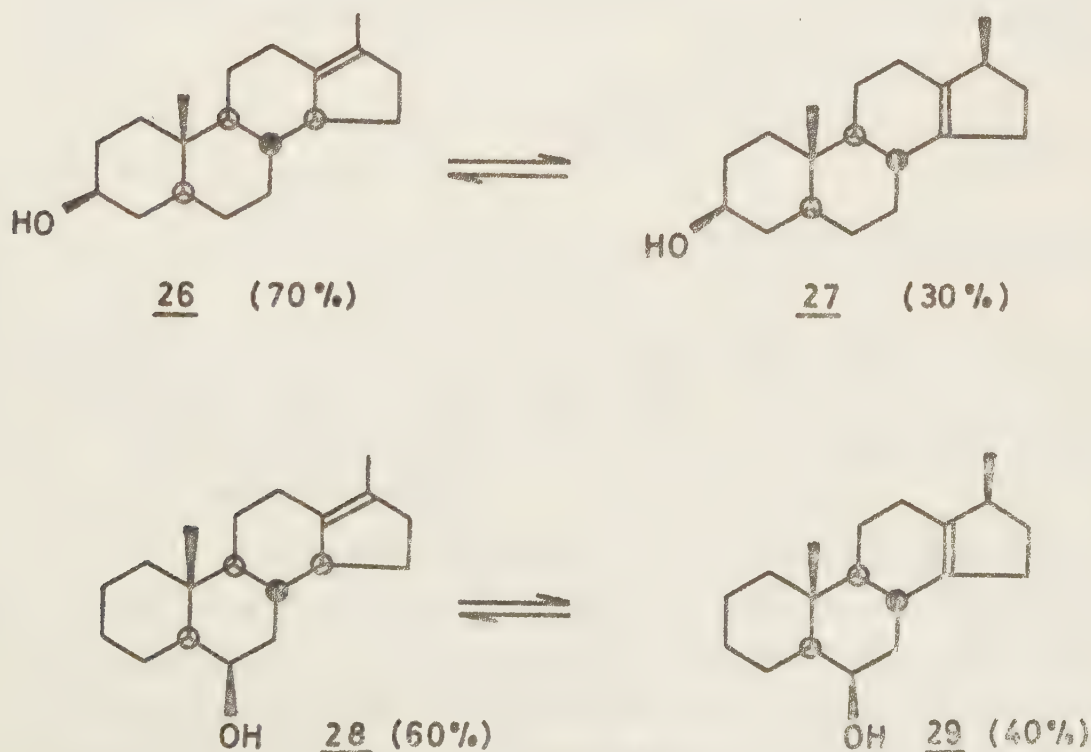


FIGURE 4

2. Composés polycycliques possédant une tension intracyclique et une fonction déclenchante éloignées.

Les réactions ont été effectuées sur des hydrocarbures et sur des composés possédant une ou deux fonctions oxygénées. Tous ces composés appartiennent à la série androstane et sont traités dans les mêmes conditions que les produits du chapitre précédent (HOAc/HCl et EtOH/HCl).

Dans ces stéroïdes, il y a donc :

- une tension au niveau de la jonction des cycles C et D
- une fonction déclenchante éloignée du site de cette tension.

Selon l'hypothèse formulée, ces composés doivent donner lieu à une transposition ou à une inversion spinale.

a) Réaction effectuée sur un hydrocarbure.

Le seul hydrocarbure monoéthylénique utilisé est l'androst-5-ène 32. Les difficultés de séparation et d'identification des hydrocarbures isomères formés sont telles, en effet, qu'elles ont restreint le domaine des essais.

Par contre, la présence d'une fonction oxygénée (qui élimine la plupart des inconvénients signalés ci-dessus, n'altère en rien, comme nous le verrons dans la discussion, le déroulement de la transposition spinale : les composés oxygénés ont été, de ce fait, étudiés en plus grand nombre.

L'évolution de la réaction sur l'androst-5-ène 32 est schématisée dans la figure 5.

Dès la mise en réaction, on obtient l'équilibre 32 $\rightleftharpoons$ 33. Il y a ensuite formation de deux carbures :

- le 5 β -méthyl 19-nor (10 α ,9 β)androst-8(14)-ène : 34
- le 5 β -méthyl 19-nor androst-9-ène : 35

qui, en fin de réaction (disparition du produit de départ) sont dans les proportions respectives 90/10.

La structure du composé 34 est fixée sans ambiguïté car seule, une double liaison Δ 8(14) peut expliquer la fréquence du signal RMN donné par le 18-méthyle à 50 Hz (Tableau I). La double liaison Δ 8(9) donne en effet un incrément de 4-5 Hz au 18-méthyle alors que la double liaison Δ 8(14) contribue pour +10 Hz (Tableau II (11)). D'autre part, 34 traité par HCl gazeux

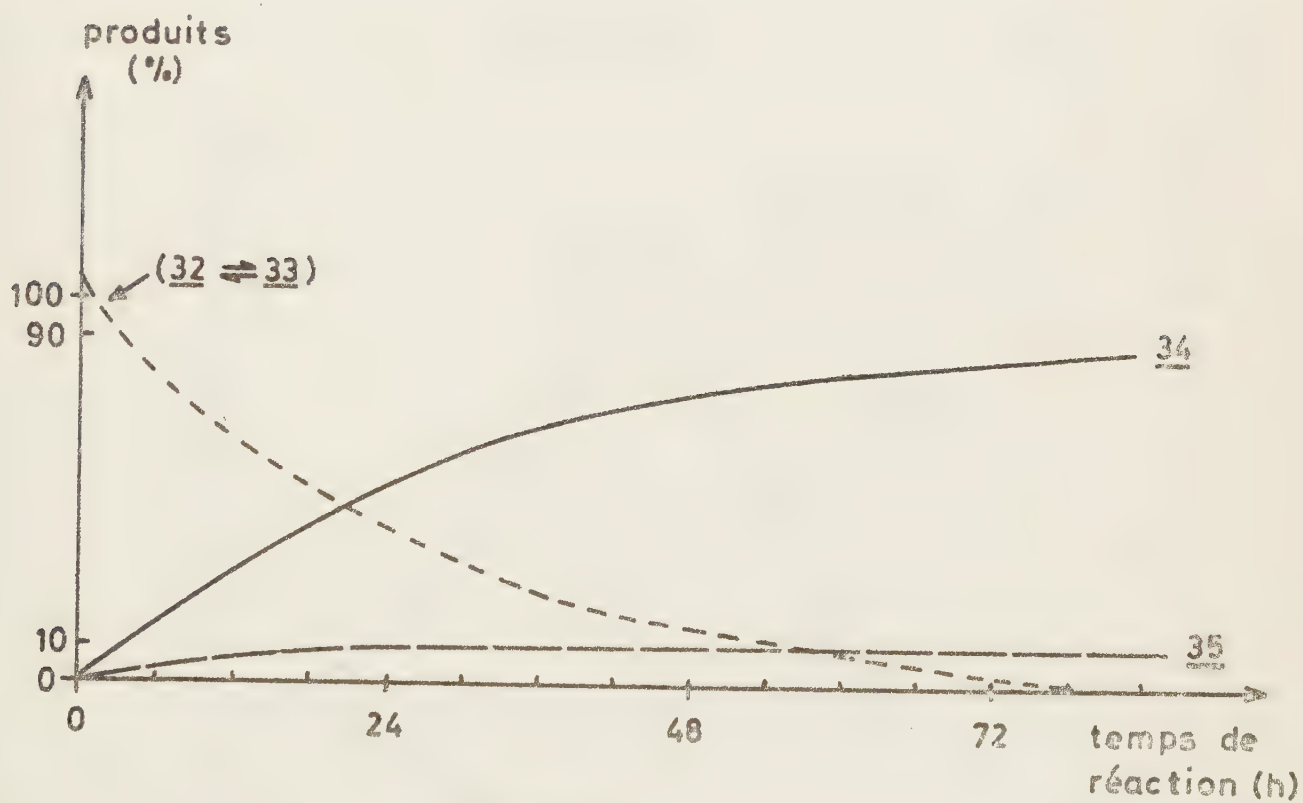
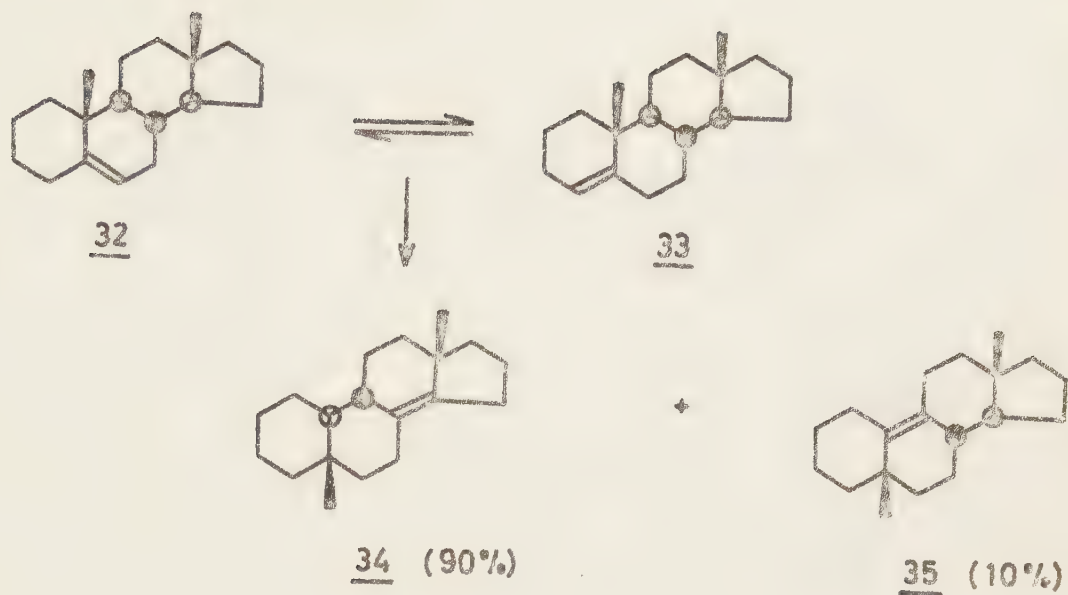


FIGURE 5

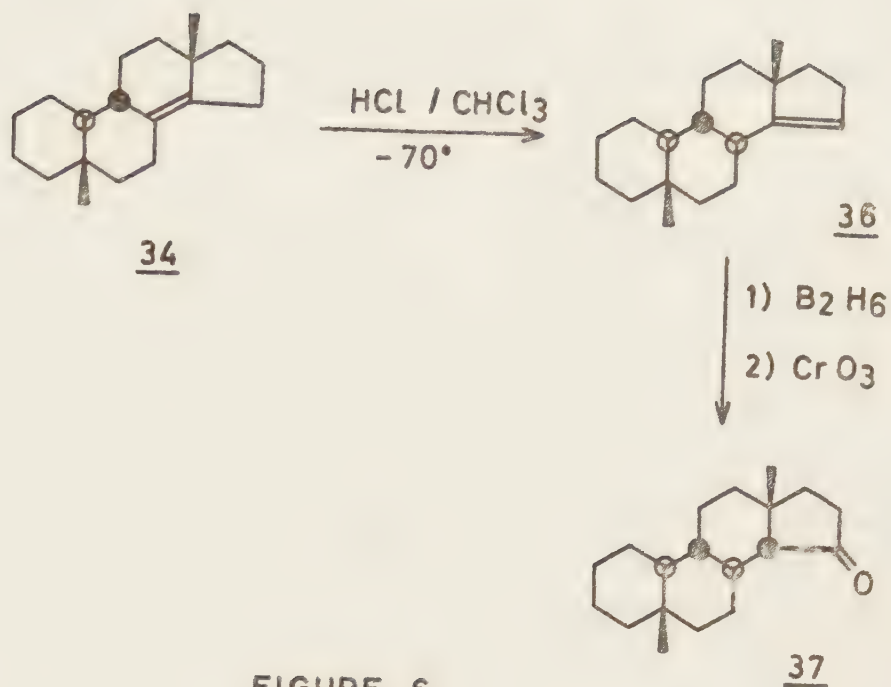


FIGURE 6

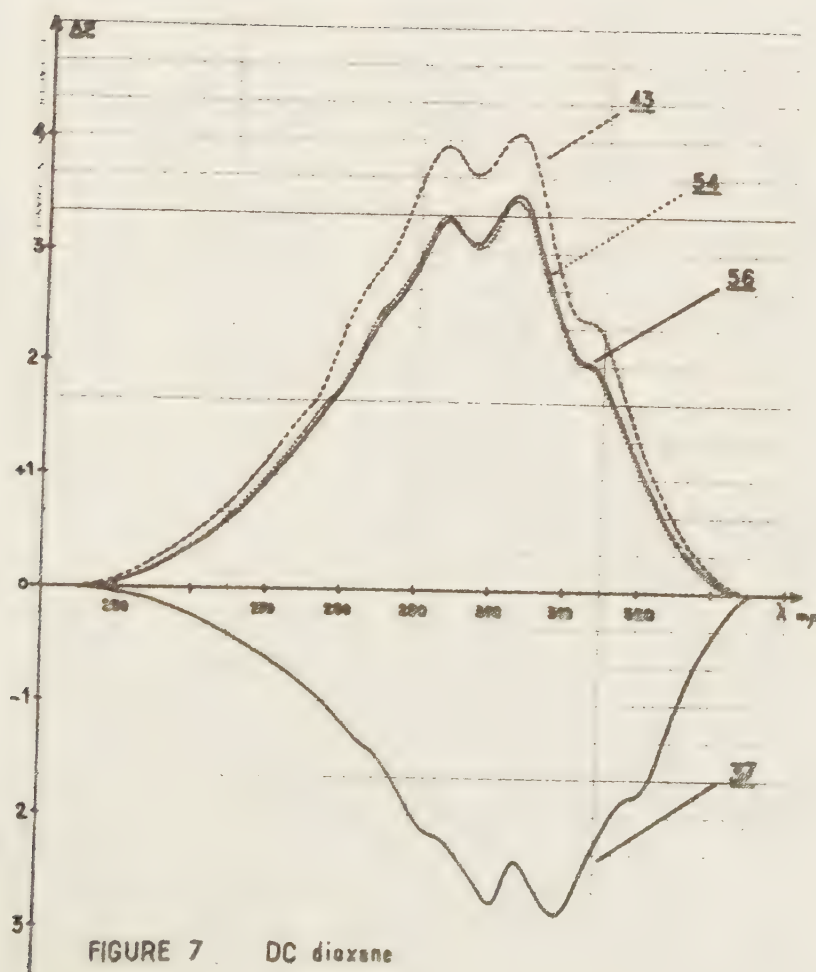


FIGURE 7 DC dioxane

TABLEAU I

N°	Position des substituents										19-CH ₃	18-CH ₃	17-CH ₃	5β-CH ₃	14β-CH ₃
	3	4	5	6	8	9	10	13	14	17					
4			Hα		Hβ	Hα	Hβ	Δ(17)	Hα	CH ₃			95		
5			Hα		Hβ	Hα	Hβ	Δ	-	CH ₃ β			57	J=6	
7			Hα		Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ(17)	Hα	CH ₃	41,5		95		
8			Hα		Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ	-	CH ₃ β	45,5		57	J=6	
9		4,4-CH ₃	Δ		Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	OHβ	63	45			
12		4,4-CH ₃	Hα		Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ(17)	Hα	CH ₃	48		96		
13		4,4-CH ₃	Hα		Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ	-	CH ₃ β	90		57	J=6	
15	0		Hα		Hβ	Hα	Hβ	Δ(17)	Hα	CH ₃			96		
16	0		Hα		Hβ	Hα	Hβ	Δ	-	CH ₃ β			58	J=6	
18	0		Hα		Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ(17)	Hα	CH ₃	56,5		96,5		
19	0		Hα		Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ	-	CH ₃ β	59		58	J=6	
20			Hα	0	Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	OHβ	44,5	47			
21			Hα	0	Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	OHβ	44	44			
23			Hα	0	Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ(17)	Hα	CH ₃	49		95,5		
24			Hα	0	Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ	-	CH ₃ β	43		58	J=6	
26	OHβ		Hα		Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ(17)	Hα	CH ₃	43,5		95		
27	OHβ		Hα		Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ	-	CH ₃ β	47		57	J=6	
28			Hα	OHβ	Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ(17)	Hα	CH ₃	55,5		96,5		
29			Hα	OHβ	Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ	-	CH ₃ β	60		58,5	J=6	
32			Δ		Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα		60	43,5			
33		Δ	-		Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα		60,5	43			
34			CH ₃ β		Δ(14)		Hα	CH ₃ β	-			50		55	
35			CH ₃ β		Hβ	Δ	-	CH ₃ β	Hα			45		53	
36			CH ₃ β		Hα	Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ			60		69	
38			Δ		Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	C ₈ H ₁₇	60	41			
39			CH ₃ β		Hα	Hβ	Hα	Δ(17)	CH ₃ β	C ₈ H ₁₇				53	50
40			Δ		Hα		CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	OHβ	60,5	46,5			
41		Δ	-		Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	OHβ	61	45			
42			CH ₃ β		Δ(14)	Hβ	Hα	CH ₃ β	-	OHβ		50		55	
43			CH ₃ β		Hα	Hβ	Hα	Hβ	CH ₃ β	0			48,5		67,5
44			CH ₃ β		Hα	Hβ	Hα	CH ₃ β	Δ	OHβ		60			55
48	OHβ		Δ		Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	17a-C	60	66,5			
49	OHβ		Δ		Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	17aH ₂	59	49,5			
54		4,4-CH ₃	CH ₃ β		Hα	Hβ	Hα	Hβ	CH ₃ β	0				50	67
56	0		Hβ		Hβ	Hα	CH ₃ β	CH ₃ β	Hα	OHβ	70	45			

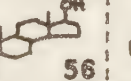
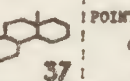
TABLEAU II

Substituants	Effet des substituants sur		Androstane	
	19-CH ₃	18-CH ₃	19-CH ₃	18-CH ₃
-	-	-	47,5	41,5
4	15	2,5	62,5	46
5	14	2,5	61,5	46
8	7,5	- 5	55	38,5
Δ 8(14)	- 7	10,5	40,5	54
Δ 13(17)	- 6	-	41,5	-
Δ 14	0,5	15	48	58,5
3-oxo	14,5	2,5	62	44
6-oxo	- 3	1	44,5	42,5
3 β -OH	2	0,5	49,5	42
6 β -OH (4/5 trans)	13,5	2,5	61	44

TABLEAU III

λ Å	NATURE DU POINT DE LA COURBE	$\Delta\epsilon$ Solvant = Éthanol				NATURE DU POINT DE LA COURBE
		 43	 54	 56	 37	
2450	ligne de base	0	0	0	0	ligne de base
2720	Inflexion		+ 1,74			
2810	Inflexion	+ 3,15				
2840					- 1,51	Inflexion
2865	Inflexion			+ 3,28		
2905	Inflexion	+ 4,50				
2935					- 2,28	Inflexion
2940	Maximum			+ 3,74		
2945	Maximum		+ 3,25			
2950	Maximum	+ 4,80				
3010	Inflexion			+ 3,29		
3015					- 2,72	Maximum
3030	Inflexion	+ 4,08				
3050	Inflexion		+ 2,49			
3115					- 2,28	Inflexion
3120	Inflexion			+ 1,56		
3130	Inflexion	+ 2,02	+ 1,28			
3215					- 1,10	Inflexion
3350	Ligne de base	0		0	0	Ligne de base

TABLEAU IV

λ Å	NATURE DU POINT DE LA COURBE	$\Delta\epsilon$ Solvant = Dioxane				NATURE DU POINT DE LA COURBE
		 43	 54	 56	 37	
2450	ligne de base	0	0	0	0	ligne de base
2750	Inflexion	+ 1,67				
2780	Inflexion		+ 1,63			
2840					- 1,40	Inflexion
2850	Inflexion	+ 2,85		+ 2,44		
2860	Inflexion		+ 2,50			
2880					- 2,18	Inflexion
2932	Maximum			+ 3,32		
2935	Maximum	+ 3,83	+ 3,33			
2975	Minimum	+ 3,65				
2980	Minimum		+ 3,03	+ 3,06		
3015					- 2,75	Maximum
3030	Maximum	+ 4,09	+ 3,48	+ 3,52		
3045					- 2,69	Minimum
3100					- 2,85	Maximum
3130	Maximum	+ 2,41	+ 2,04	+ 2,05		
3200					- 1,77	Inflexion
3350	Ligne de base	0	0	0	0	ligne de base

dans le chloroforme à basse température conduit à l'hydrocarbure 5 β -méthyl 19-nor (10 α ,9 β ,8 α)androsta-14-ène 36. Le spectre de RMN de 36 est en accord avec la formule proposée : un proton vinylique à 308 Hz et deux méthyles en singulet à 59 et 60 H_z. Cette isomérisation caractéristique et totale (12,13,14,15,16) a été suivie d'un traitement au diborane et d'une oxydation chromique. On a ainsi isolé le 15-oxo 5 β -méthyl 19-nor (10 α ,9 β ,8 α ,14 β) androstane 37 (Figure 6) qui a un dichroïsme négatif caractéristique (Tableaux III et IV et Figure 7).

La structure du 5 β -méthyl 19-nor androsta 9-ène 35 est moins certaine. Le spectre de RMN pourrait suggérer un carbure provenant d'une transposition de type réarrangement de WESTPHALEN (18-méthyle à 45 Hz) mais le 5 β -méthyle paraît trop peu déblindé (53 Hz) (Tableaux I et II).

Il pourrait paraître anormal que l'hydrocarbure essayé 32 n'ait pas donné de transposition spinale totale. En effet, le composé proche, le cholesta-5-ène 38, conduit selon le procédé de KIRK (éthanol/A.PTS) à une inversion spinale (2). Nous avons vérifié que la différence de comportement de 32 et 38 ne tenait pas aux conditions expérimentales mais est déterminé par la différence de structure de ces composés. Ainsi, dans nos propres conditions expérimentales (HOAc/HCl comme EtOH/HCl) 38 conduit à l'hydrocarbure éthylénique 39 avec un rendement de 80% (Figure 8).

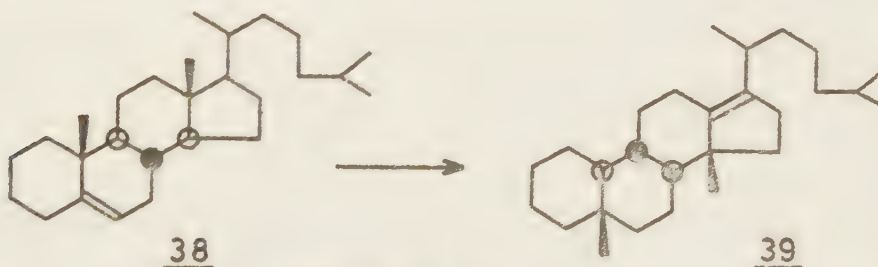
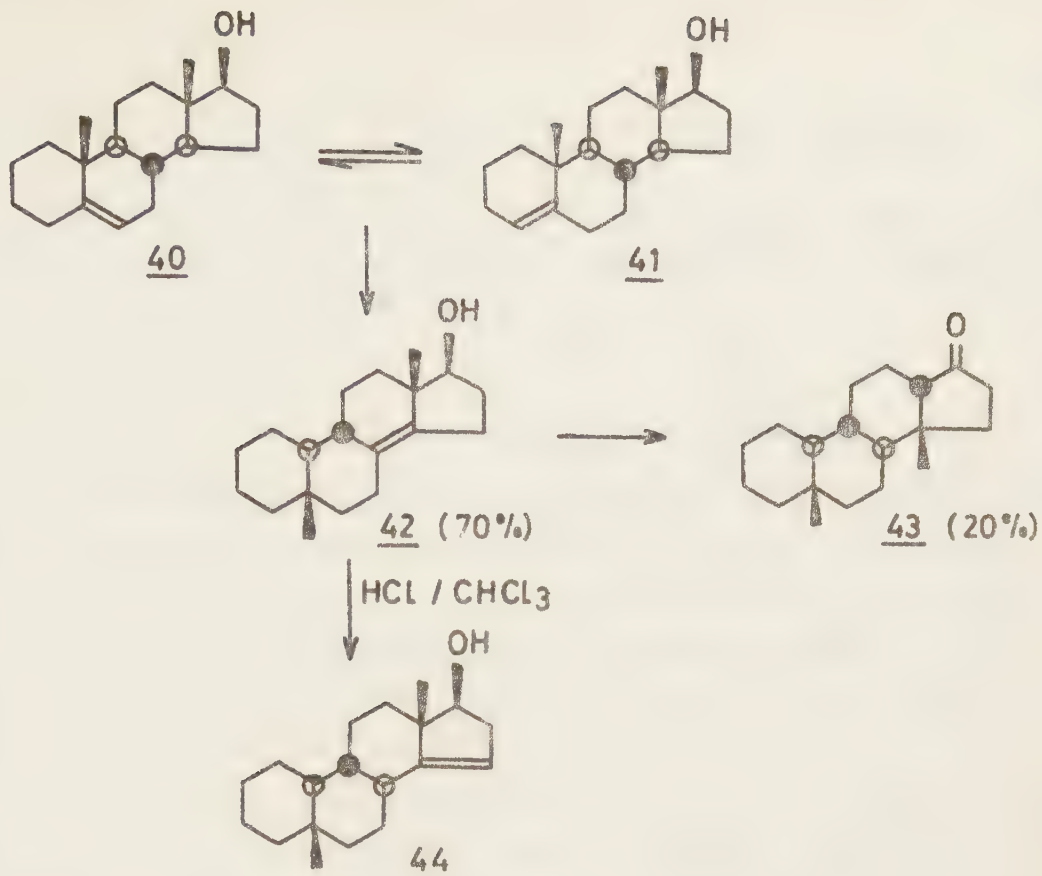


FIGURE 8

Ces deux hydrocarbures 32 et 38, dans lesquels la fonction déclenchante et la tension sont éloignées subissent respectivement une transposition et une inversion spinale. Cette différence de comportement sera analysée ultérieurement, mais leur transformation est en parfait accord avec notre hypothèse.



produit du
lieu réactionnel

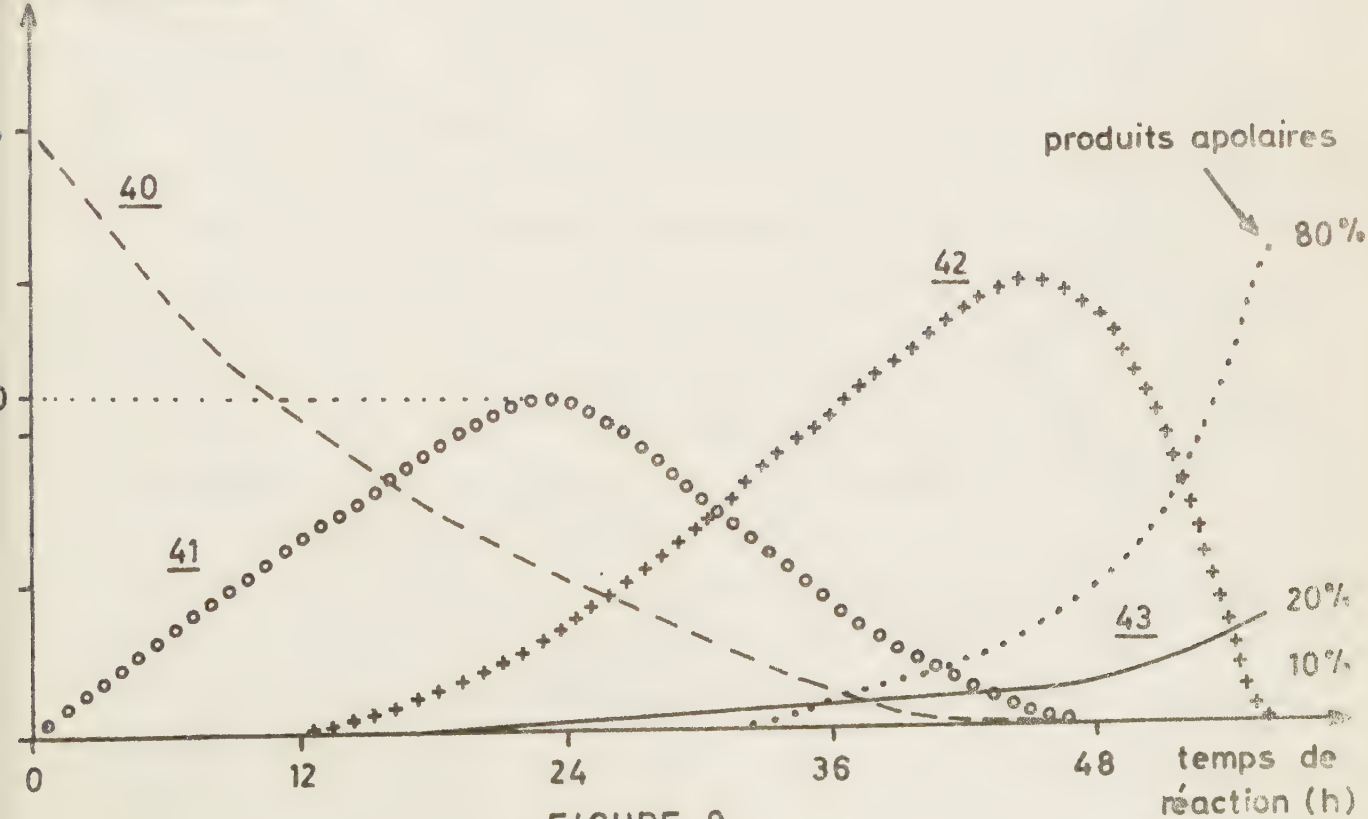


FIGURE 9

b) Réaction effectuée sur un composé monoéthylénique monohydroxylé.
 ~~~~~

Comme dans les autres cas où l'on a une fonction oxygénée, on utilise ici encore le système protonant EtOH/HCl. Les réactions sont effectuées sur :

- le I7 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40
- et sur le I7 $\beta$ -hydroxy 4,4-diméthyl androsta-5-ène 9.

= Résultats obtenus avec l'alcool 40

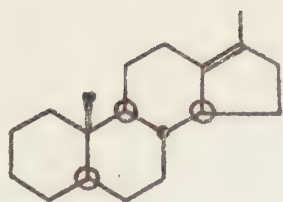
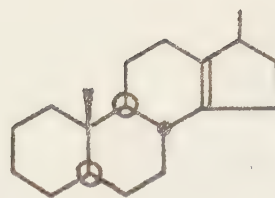
Les résultats de l'étude du comportement du I7 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40 sont réunis dans la figure 9. On observe, ici encore, des réactions secondaires de l'hydroxyle en I7 dans le système EtOH/HCl. Ces réactions se manifestent par une chloration suivie de deshydrohalogénéation, puis, vraisemblablement, par une transposition spinale secondaire qui conduit à des diènes de type 8(I4), 13(I7) et 8,I3.

Dès le début de la réaction s'établit un équilibre entre le I7 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40 et le I7 $\beta$ -hydroxy androsta-4-ène 41. Au bout de 20 heures de réaction, la proportion de 41 dépasse 50%. C'est alors que se forme le I7 $\beta$ -hydroxy 5 $\beta$ -méthyl I9-nor (I0 $\alpha$ , 9 $\beta$ )androsta-8(I4)ène 42. Sa structure est déterminée sans ambiguïté par RMN : de la même façon que la structure du 5 $\beta$ -méthyl I9-nor (I0 $\alpha$ , 9 $\beta$ ) androsta-8(I4)-ène 34 (Tableau I). 42, traité par HCl gazeux dans le chloroforme à -70° conduit en effet à l'isomère I7 $\beta$ -hydroxy 5 $\beta$ -méthyl I9-nor (I0 $\alpha$ , 9 $\beta$ , 8 $\alpha$ ) androsta-I4-ène 44. Le déplacement des signaux du I8 $\beta$ -méthyle lorsque l'on passe de 42 à 44 (50 Hz  $\rightarrow$  60 Hz) est identique à celui qui accompagne l'isomérisation de 34 en 36 (50 Hz  $\rightarrow$  60 Hz) dont la structure a été prouvée chimiquement (Fig. 6).

Il se forme simultanément des quantités croissantes de la cétone 43. A partir du moment où l'alcool 42 est présent en forte proportion dans le milieu réactionnel, il apparaît rapidement des produits chlorés et apolaires qui résultent d'une réaction secondaire de chloration sur le I7 $\beta$ -OH. Cette constatation suggère que la réactivité de cet hydroxyle croît quand la double liaison est en position. homoallylique.

La réaction effectuée dans les mêmes conditions et pendant le même temps sur le I7 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ )androstane conduit à 20% de produit chloré qui donne spontanément naissance dans le milieu réactionnel, aux deux pseudo stéroïdes 7 et 8.



78

La cétone 43 est le produit d'inversion spinale. Sa faible proportion (20%) est dûe au développement des réactions secondaires précédemment indiquées. La structure de cette cétone 43 a été déterminée par voie chimique et confirmée par spectrométrie.

- Spectrométrie de la cétone 43

Le dichrogramme est rigoureusement superposable à celui du 3-oxo 17 $\beta$ -hydroxy A-nor (5 $\alpha$ )androstane (Tableaux III et IV - Figures 7 et 10)

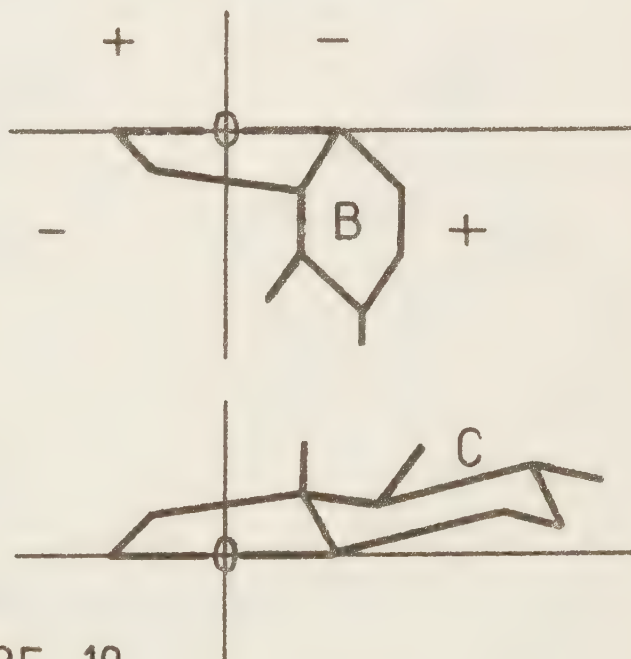
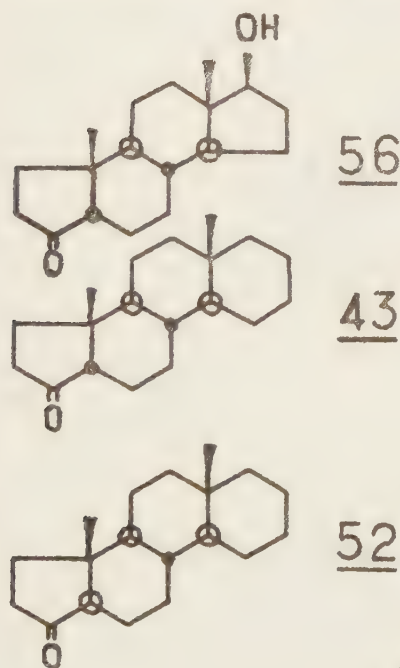


FIGURE 10

La R.M.N. donne un signal à 67,5 Hz pour le 19-méthyle et un signal à 48,5 Hz pour le 18-méthyle. Les fréquences de ces deux signaux sont en accord avec la structure proposée et comparables aux fréquences des signaux correspondants obtenus pour le 3-oxo 17 $\beta$ -hydroxy A-nor (5 $\alpha$ ) androstane 56 (70,5 Hz et 47,5 Hz) (11).

- Synthèse de la cétone. Elle a été réalisée selon la séquence indiquée sur la figure 11.



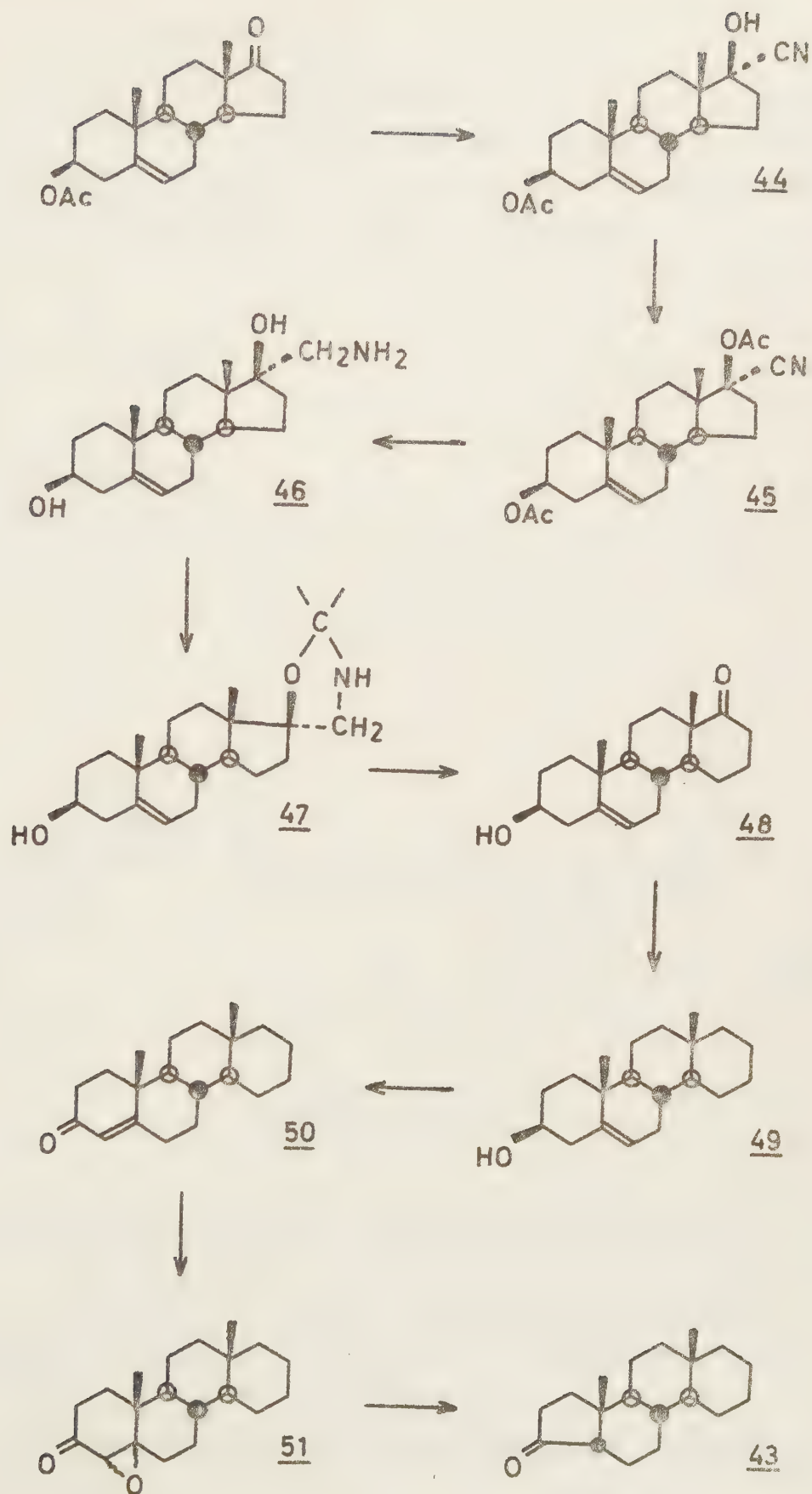


FIGURE 11



= Résultats obtenus avec l'alcool 9

Traité dans les mêmes conditions que le 17 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40, le 17 $\beta$ -hydroxy 4,4-diméthyl androsta-5-ène 9 conduit à 15% de cétone A-nor D-homo 54 (Figure 12). Il y a formation d'un alcool intermédiaire 53 de structure comparable à celle de l'alcool 42.

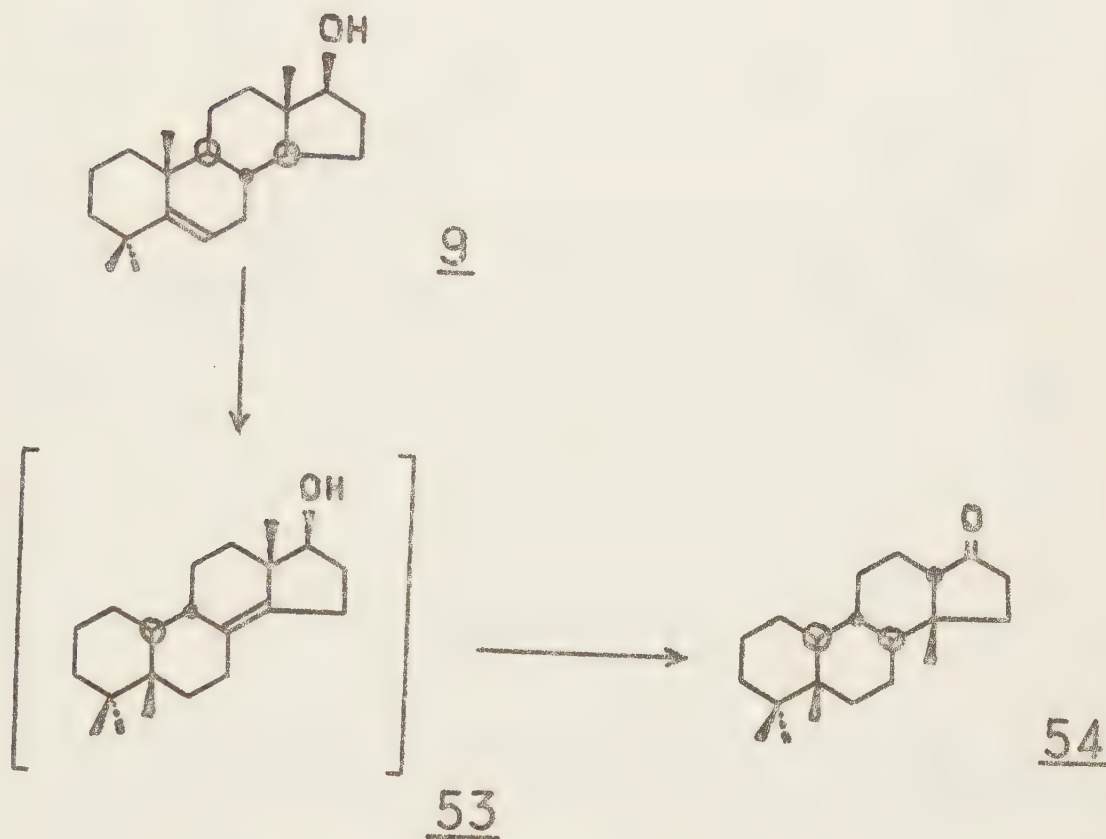


FIGURE 12

c) Réactions effectuées sur un composé monoéthylénique dihydroxylé

Le composé utilisé ici est le 3 $\beta$ -17 $\beta$ -dihydroxy androsta-4-ène 57. Le système EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à -20° a été utilisé de préférence à EtOH/HCl pour éviter les réactions de chloration.

Nous avons observé dans ce cas la formation du diène hydroxylé 58 (Fig. 13).



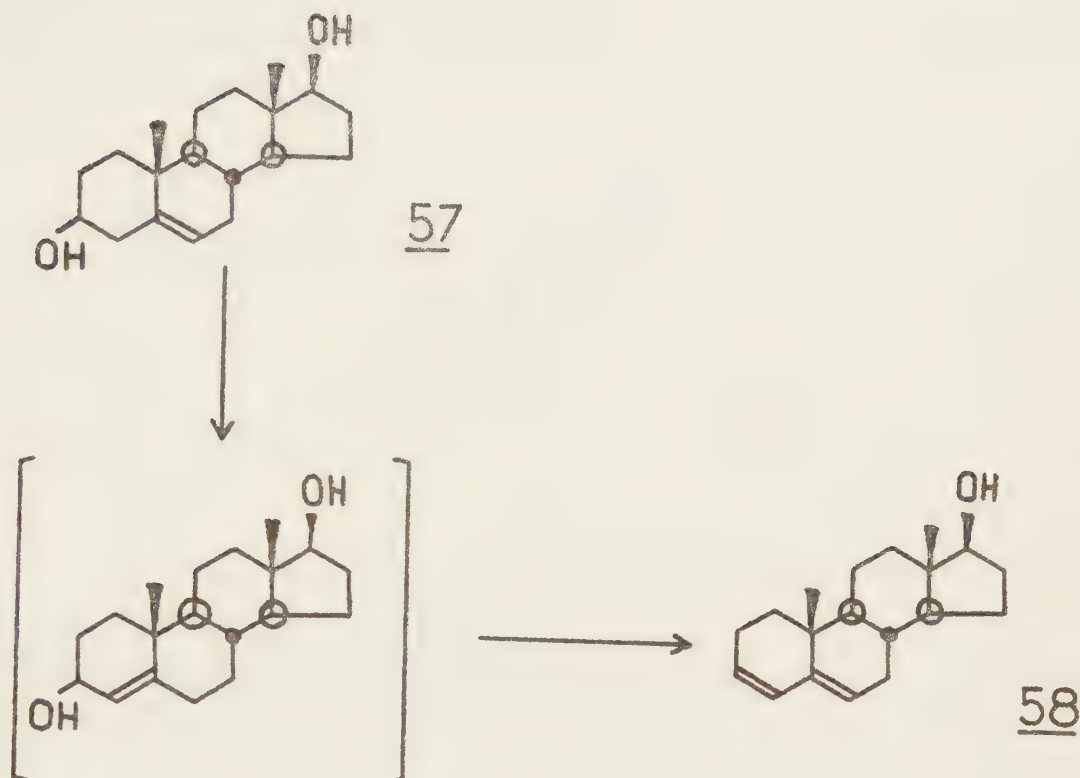


FIGURE 13

Ce diène est identique à celui obtenu par traitement en milieu acide du mélange des alcools allyliques formés par réduction de la testostérone ( 17 ).

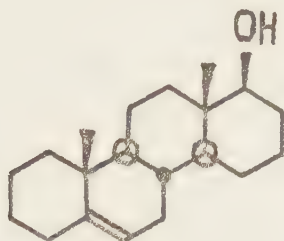
Dans nos conditions expérimentales, ce diol monoéthylénique 57 a un comportement différent de celui observé par LEVISALLES et Coll ( 4 ). Ce comportement le distingue également des composés monoéthyléniques 17 $\beta$ -hydroxylés 9 et 40. Ces différences qui mettent en relief l'importance des facteurs électroniques sont analysées page 51 .

#### Composés polycycliques sans tension.

Notre étude a porté sur la 17 $\alpha\beta$ -hydroxy D-homo androsta-5-ène 55. C'est un composé polycyclique de configuration trans-anti-trans. Il n'est



le siège d'aucune tension d'une intensité analogue à celle que l'on observe dans le noyau androstane ; par conséquent, il ne doit pas donner lieu à une transposition spinale.



55

Plusieurs systèmes réactionnels ont été utilisés :

- a) chloroforme/acide sulfurique
- b) éthanol/acide p-toluène sulfonique
- c) éthanol/acide chlorhydrique.

Dans le premier système, l'alcool 55 résiste à des concentrations d'acide sulfurique bien supérieure à celle réalisant la transposition spinale de l'alcool 40. Lorsque la concentration correspond à trois fois la concentration de protonation habituelle (100 mg de produit, 100 ml de chloroforme, 1 ml d'oléum) l'alcool se déshydrate en un composé polyénique dont la structure n'a pas été déterminée.

Dans le système éthanol/acide p-toluène sulfonique, le 17 $\beta$ -hydroxyle est conservé et l'isomérisation de la double liaison conduit à la formation de quatre produits hydroxylés inséparables par les techniques de chromatographie habituelle (Kieselgel/AgNO<sub>3</sub>) dont les temps de rétention relatifs sur colonne de PEGA à 205° ne diffèrent que de quelques pourcents.

Le système éthanol/acide chlorhydrique donne des résultats encore plus complexes : à côté des quatre produits signalés précédemment, on note en effet la formation de produits apolaires soit chlorés, soit issus de la déshydratation du substrat.

Il ressort de cette expérimentation qu'aucun des 3 systèmes réactionnels essayés ne conduit à des produits carbonylés. Il n'y a donc pas de transposition spinale : les systèmes EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à -20°,



qui sont ceux donnant un minimum de réactions secondaires, laissent le produit inchangé dans des conditions ou d'autres alcools (tels 9 et 40) conduisent à une inversion spinale.

Ces résultats sont en bon accord avec les prévisions résultant de la règle que nous avons proposée.



# DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS.

L'ensemble de notre étude se ramène à l'examen de trois types de transpositions :

1. Les transpositions spinales effectives
2. Les transpositions locales sans transposition spinale (transpositions spinales "bloquées" ou impossibles)
3. Les transpositions spinales perturbées.

## I - Les transpositions spinales effectives.

Elles ont lieu dans les quatre cas suivants : 38, 32, 40 et 9(Fig.14)

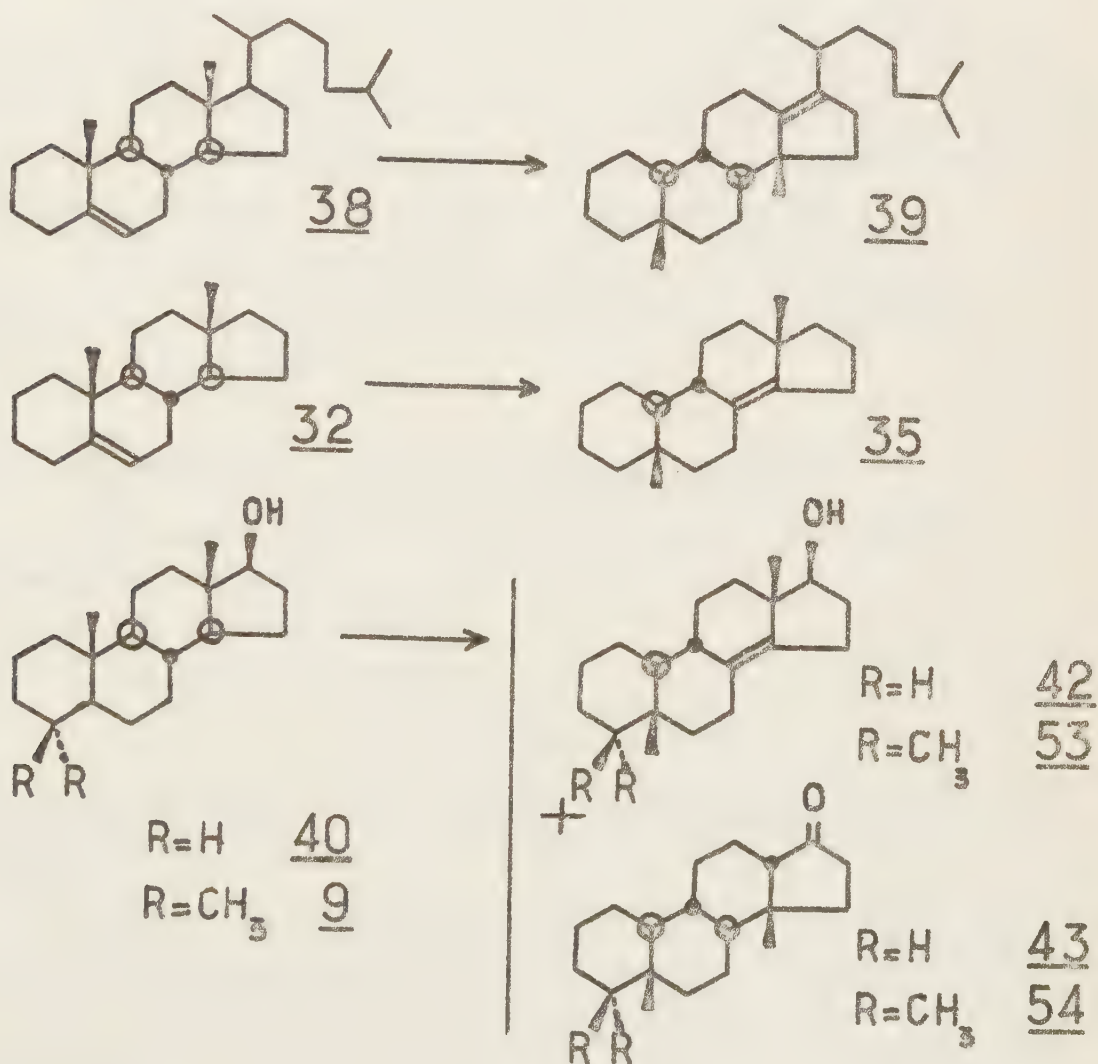


FIGURE 14



Ces transpositions illustrent de façon remarquable notre hypothèse. La fonction déclenchante (double liaison  $\Delta 5$ ) permet le départ d'une transposition, du cycle A vers le cycle D, siège de la tension.

La chaîne latérale ( $C_8H_{17}$ ) du cholestène 38 assure le développement complet de l'inversion spinale et distingue ainsi ce composé de l'androstène 32 pour lequel la transposition s'arrête au cycle C, 35. Nous pouvons imaginer que la chaîne latérale intervient comme un agent de tension supplémentaire par la forte interaction entre les méthyles 18 et 21.

Le 17 $\beta$ -hydroxyle permet de réaliser l'inversion spinale des composés 9 et 40. Les rendements globaux et les cinétiques des réactions prouvent que cette fonction intervient au dernier stade de la transposition, mais nullement dans le déclenchement de cette dernière puisque l'hydrocarbure 32 se transpose en 35 et avec un rendement de 90%.

Le groupement gem-diméthyle introduit sur le composé 9 ne perturbe en rien le déroulement de la transposition ; ce n'est même pas un agent favorisant.

## II - Les transpositions spinales "bloquées" ou impossibles.

Nous pensons que le "blocage" des transpositions spinales a deux causes principales :

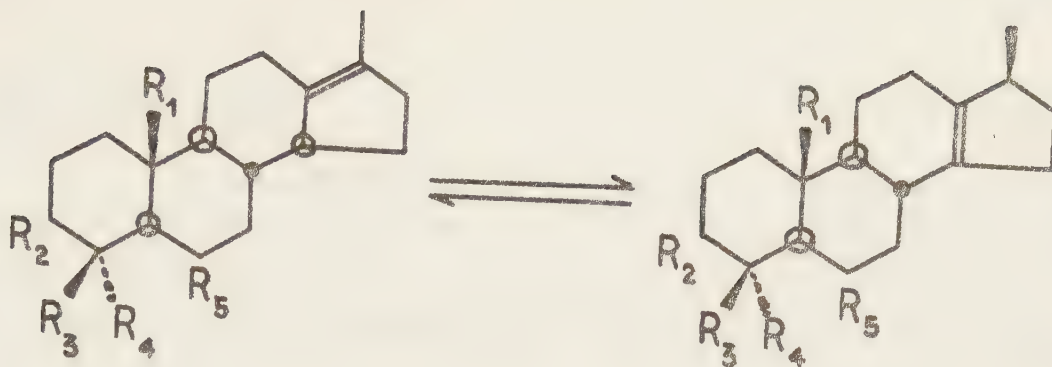
- une cause structurale
- une cause électronique.

### 1. Impossibilité structurale

#### a) Les pseudos stéroïdes ayant leur fonction déclenchante au niveau de la tension.

Dans tous les pseudo stéroïdes étudiés (Fig. I5) qu'ils soient avec ou sans fonction oxygénée en  $C_3$  ou en  $C_6$ , avec ou sans I9-méthyle, la fonction déclenchante ( $\Delta 13$  ou 13(17) ) se situe au niveau de la tension du noyau androstane. La protonation de tels composés ne conduit qu'à l'équilibre observé dans la solvolysse des dérivés 17 $\beta$ -tosyloxy correspondants.





a)  $R_1 = R_3 = R_4 = H$

$R_2 = R_5 = H_2$



b)  $R_1 = CH_3$

$R_2 = R_5 = H_2$

$R_3 = R_4 = H$



c)  $R_1 = R_3 = R_4 = CH_3$

$R_2 = R_5 = H_2$



d)  $R_1 = R_3 = R_4 = H$

$R_5 = H_2$

$R_2 = O$



e)  $R_1 = CH_3$   $R_5 = H_2$

$R_3 = R_4 = H$   $R_2 = :O$



f)  $R_1 = CH_3$

$R_2 = H_2$

$R_3 = R_4 = H$

$R_5 = :O$



g)  $R_1 = CH_3$

$R_3 = R_4 = H$

$R_2 = \beta OH$

$R_5 = H_2$



h)  $R_1 = CH_3$

$R_3 = R_4 = H$

$R_2 = H_2$

$R_5 = \beta OH$

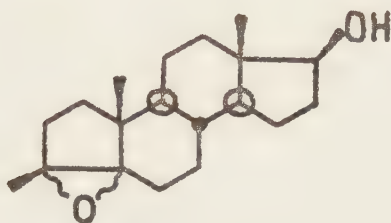


FIGURE 15



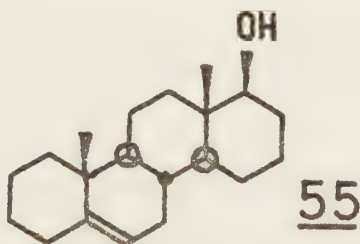
### b) Les A-nor stéroïdes

Ces composés étudiés par BASCOUL ( 8 ) sont le siège de deux tensions au niveau des dièdres I, IO, 5, 4 et 12, 13, 14, 8. Toute fonction déclenchante est donc proche de l'un des centres de tension : elle ne peut donner lieu à une inversion spinale mais seulement à un réarrangement local.



### c) Les D-homo stéroïdes :

Le squelette carboné de tels composés ne possède pas de tension comparable à celle existant dans le noyau androstane et résultant de la jonction des cycles C et D.



Les conditions de protonation (100 mg de produit, 100 ml de  $\text{CHCl}_3$  et 1ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), qui permettent la transposition spinale du  $17\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40 laissent son homologue 55 inchangé.

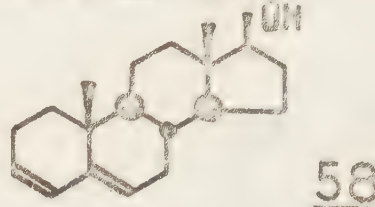
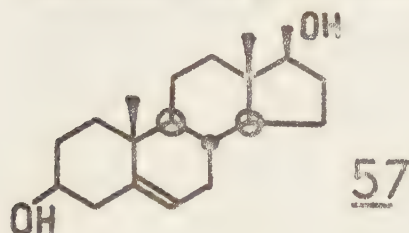
L'augmentation de la concentration en agent protonant (3 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  dans 100 ml de  $\text{CHCl}_3$ ) a pour seul effet la deshydratation de l'alcool 55 conduisant à un diène conjugué ( $\lambda = 270 \text{ m}\mu$  avec  $\epsilon_{\text{max}} = 8.000$ ) dont la structure n'a pas été déterminée.



L'absence de transposition spinale dans ce composé sans tension confirme notre hypothèse.

## 2. Impossibilité de nature électronique.

Dans le cas du diol 37, nous avons mis en évidence le rôle important que peut jouer une conjugaison de double liaison.



Nos conditions expérimentales sont telles ( $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) qu'on déshydrate rapidement l'alcool 57 en diène conjugué 58 qui ne donne pas de transposition spinale. L'explication du "blocage" de la transposition spinale réside dans le fait que la décompression stérique, dans l'état de transition qui accompagnerait cette transposition spinale est énergétiquement inférieure à la déconjugaison du diène  $\Delta^{3,5}$ .

Une structure diénique conjuguée (très stable) bloque toute transposition à son niveau.

Nos résultats expérimentaux avec l'alcool 57 ne sont nullement en contradiction avec ceux de LEVISALLES qui obtient en traitant 57 par HF une inversion spinale.

Cet agent de protonation HF n'est pas déshydratant contrairement à celui que nous avons utilisé ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) ; il peut donc donner lieu à une transposition puisqu'il n'y a pas formation de diène conjugué.

Ces résultats nous ont amenés à étudier de façon plus précise les réactivités comparées du 17 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ )androstane et du 3 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ )androstane dans nos conditions habituelles de protonation déshydratante.

Alors que le 17 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ ) androstane dans l'éthanol/HCl à reflux pendant 72 heures ne donne que 10% de pseudostéroïdes dans les mêmes conditions le 3 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ )androstane se déshydrate à 80% (Fig. 16)



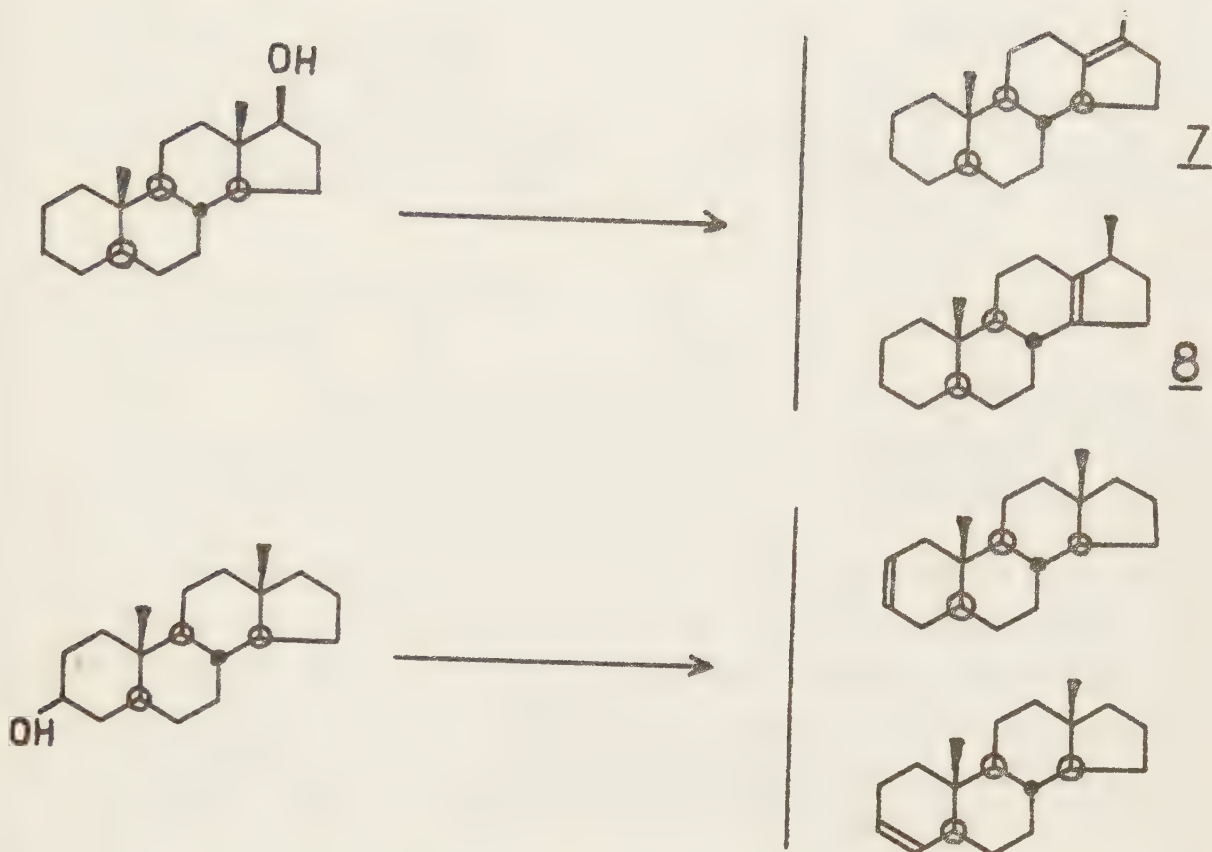


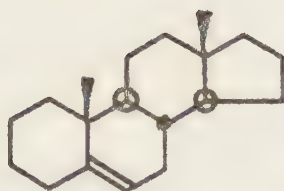
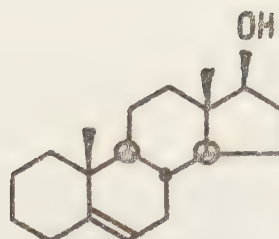
FIGURE 16

### III. Les transpositions spinales perturbées.

Si l'on reprend la cinétique de la transposition spinale du 17β-hydroxy androsta-5-ène 40 (Fig.9) on est amené à faire les remarques suivantes :

- a) le 17β-hydroxy favorise la formation du produit d'inversion spinale 43.  
 Le comportement du composé 40 diffère de celui de 32 : alors que l'inversion spinale affectant 32 s'arrête au niveau du cycle C, le composé 40 subit une inversion spinale totale avec formation de la cétone 43.



3240

Ce fait n'est explicable que par l'intervention effective du  $17\beta$ -hydroxy dans la dernière étape de l'inversion spinale. Nous retrouvons la notion de fonction piège mise en relief par GOUTAREL ( 10 ).

- b) le  $17\beta$ -hydroxy est plus labile avec la double liaison en position 8(14) (homoallylique). Il entraîne la décomposition du composé 42 de transposition spinale et fait ainsi baisser le rendement global de la réaction de transposition. Si l'on prolonge en effet la réaction trop longtemps il y a disparition complète du produit de transposition spinale et seule la cétone 43 formée représente 20% du produit de départ.

Il y a donc rivalité entre les deux propriétés du  $17\beta$ -hydroxyle .

- fonction piège favorisant l'inversion spinale
- fonction "perturbant" l'inversion spinale par son aptitude à la déshydratation (réaction parasite).



## C O N C L U S I O N

L'ensemble de nos résultats confirme l'hypothèse de départ sur la nature des effets directeurs des transpositions spinales in vitro

Dans tous les cas la charge positive créée par protonation d'une double liaison (fonction déclenchante) se rapproche du centre de la tension.

Si in vitro nous n'avons pas trouvé d'exemples qui infirment notre hypothèse il en est tout autrement in vivo.

En effet, les mécanismes biochimiques proposés pour expliquer la formation de nombreux triterpènes polycycliques mettent en jeu des transpositions spinales dont l'évolution est directement opposée à celle que notre hypothèse pourrait prévoir.

La cyclisation du squalène 60 en friedline est un exemple caractéristique illustrant cette contradiction.

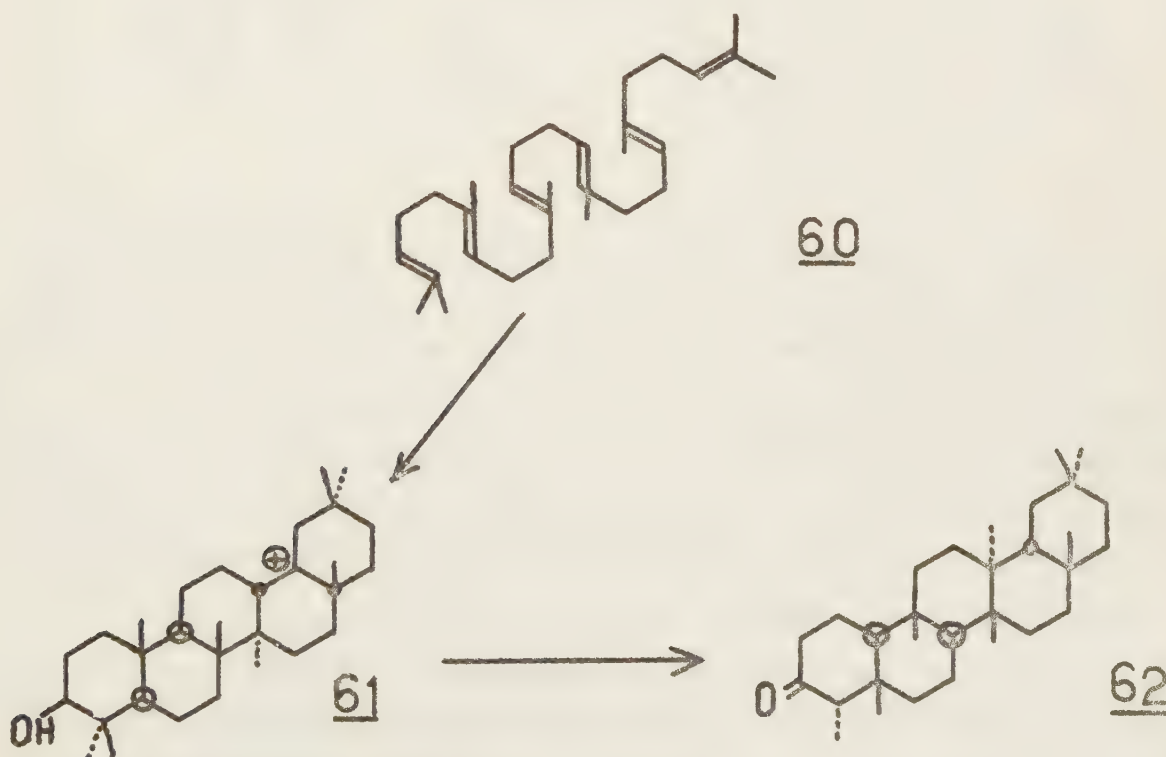


FIGURE 17



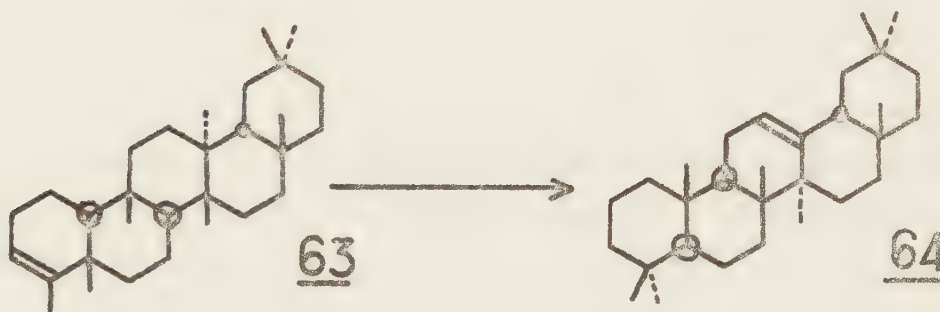
Dans la formation de la friedeline 62 deux grandes étapes peuvent être distinguées :

1. cyclisation du squalène conduisant tout d'abord à un carbonium polycyclique 61
2. transposition spinale de ce carbonium (Fig. I7)

Dans cette transposition spinale In vivo la charge positive s'éloigne du site de la tension (jonction D/E cis). Cette contradiction avec notre hypothèse doit être analysée.

- IN VITRO : SZUMER et Coll. ( 6 ) décrivent le passage par transposition spinale du friedel-3-ène 63 à l'oléa-12-ène 64

Cette transposition est en parfait accord avec notre hypothèse.



- IN VIVO, il faudrait donc admettre que notre règle n'est plus valable. Nous pensons en fait que lors de la cyclisation in vivo il y a intervention d'un agent extérieur sur la molécule : le "système enzymatique cyclisant".

Ce système enzymatique doit imposer à la molécule une nouvelle conformation et faire apparaître un nouveau centre de tension énergétiquement supérieur à celui situé à la jonction D/E cis. Ce nouveau centre jouerait alors le rôle d'effet directeur dans la transposition spinale observée.

Il est bien évident qu'une telle affirmation doit être étayée par la mise en évidence des modifications de conformation qu'impose au substrat le "système enzymatique cyclisant". Cet aspect du mécanisme d'interaction enzyme/substrat représente l'amorce d'une étude passionnante. Nous espérons que nos présentes études trouverons dans ce nouveau domaine d'investigations le prolongement que nous souhaitons.



PARTIE EXPERIMENTALE

---

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris sur platine chauffante LEITZ 350. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à 583 nm dans le chloroforme ( $c = 1\%$  ; polarimètre ZEISS) sauf indications contraires.

Les analyses par C.P.V. ont été effectuées sur les appareils PYE ARGON à capture d'électrons et F&M 402 à détection par ionisation de flamme, dans les conditions suivantes :

- colonne de verre 120 x 0,5 cm ou 180 x 0,5 cm
- phase : adipate de polyéthylène glycol 5%
- support Chromosorb P 80-100 mesh
- la température de la colonne est spécifiée dans tous les cas.

Les chromatographies sur colonne de Kieselgel/ $\text{AgNO}_3$  sont conduites de la façon suivante :

- support : 100 g de Kieselgel MERCK 0,05-0,20 nm sont dispersés dans 80 ml d'une solution contenant 10 g de nitrate d'argent. Le mélange pâteux est séché à l'étuve et l'on prend soin de le malaxer de temps à autre pour assurer une répartition homogène du sel d'argent. L'activation est assurée par chauffage à  $150^\circ$  pendant quatre heures.

- élution : elle est réalisée par du pentane progressivement enrichi en éther.

Les microanalyses ont été effectuées par la Division de micro-analyse C.N.R.S. de Montpellier.

Les spectres IR ont été enregistrés, sauf indications contraires, en pastille de KBr sur Infracord. Seuls sont mentionnés les résultats des spectres les plus importants.

Les spectres de RMN ont été effectués sur Varian A-60 (tétraméthylsilane comme référence interne) au laboratoire de RMN de la Faculté des Sciences de Montpellier.

Les spectres d'absorption dichroïque ont été obtenus avec le dichrographe ROUSSEL-JOUAN\*

\* Nous adressons nos plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur VIELES et à Monsieur A. BONNIOL qui ont permis l'utilisation de leur appareillage.



CONDITIONS D'EQUILIBRATION :a) Système HCl/acide acétique :

100 mg d'hydrocarbure sont dissous dans 24 ml d'acide acétique et 1 ml d'anhydride acétique. Un barbotage constant de HCl gazeux sec est assuré, à ébullition, pendant tout le temps de la réaction (2 à 3 jours).

b) Système HCl/Ethanol :

100 mg de substrat hydroxylé sont dissous dans 25 ml d'éthanol à 99%. La solution est portée à ébullition sous reflux et un barbotage de HCl gazeux sec est assuré pendant toute la durée de la réaction (2 à 3 jours).

c) Système acide p-toluène sulfonique/chloroforme :

100 mg de substrat sont dissous dans 25 ml de chloroforme avec 100 mg d'acide p-toluène sulfonique. La solution est portée à ébullition à reflux pendant une demi-heure.

d) Système  $H_2SO_4$ /Chlorure de méthylène ou  $H_2SO_4$ /chloroforme

100 mg de substrat sont dissous dans 250 ml de solvant. La solution est portée à  $-20^\circ$  et 3,5 ml d'oléum y sont ajoutés. Le mélange réactionnel fortement agité demeure 24 h à  $-20^\circ$ .

e) Autres systèmes

Ils ne diffèrent des précédents que par la nature du solvant utilisé. L'agent de protonation a toujours été, dans ce travail, un des acides mentionnés précédemment.



3-oxo I7 $\beta$ -hydroxy I9-nor(5 $\alpha$ )androstane I :

5 g de I9-nor testostérone sont solubilisés dans 60 ml de dioxane et 60 ml d'éther. Ils sont ajoutés goutte à goutte, en 10 minutes, à une solution de 600 mg de lithium dans 500 ml d'ammoniac liquide. Lorsque l'addition est terminée, on ajoute 100 mg de lithium puis 200 ml d'ammoniac pour compenser la rapide évaporation de ce solvant.

Au bout de 30 minutes d'agitation, on arrête la réaction en neutralisant l'ammoniac par le chlorure d'ammonium. Lorsque tout l'ammoniac est évaporé, la solution se réchauffe de  $-30^{\circ}$  jusqu'à la température ambiante. On extrait alors le résidu pâteux par 800 ml de chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et tirée à sec. 5,1 g de produits bruts obtenus sont chromatographiés sur Kieselgel et élués par 3 litres du mélange Benzène/éther 5%. On obtient 3,5 g de 3-oxo I9-nor (5 $\alpha$ )androstane 1.

$$F = 133 - 134^{\circ} \text{ (acétone/eau) } / \alpha /_D + 60^{\circ}$$

|                                                          |                   |         |         |
|----------------------------------------------------------|-------------------|---------|---------|
| Analyse : C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> | Calc. % : C 78,21 | H 10,21 | O 11,58 |
|                                                          | tr. % : 78,40     | 10,11   | 11,78   |

I7 $\beta$ -hydroxy I9-nor (5 $\alpha$ )androstane 2

1,5 g de 3-oxo I7 $\beta$ -hydroxy I9-nor (5 $\alpha$ )androstane 1 sont dissous à chaud dans 40 ml d'éthylène glycol redistillé. On ajoute 2,5 ml d'hydrate d'hydrazine à 85% et l'on maintient à reflux une demi-heure. On ajoute alors 1,5 g de soude dissous dans le minimum d'eau. Après une demi-heure de reflux, les solvants sont distillés lentement jusqu'à ce que la température atteigne  $200^{\circ}$ . La température est maintenue à  $200^{\circ}$  pendant 2 heures. Après refroidissement, on extrait par l'éther 1,2 g de produit brut. Après une recristallisation dans l'acétone on isole 1 g de I7 $\beta$ -hydroxy I9-nor (5 $\alpha$ )androstane 2.

$$F = 132 - 133^{\circ} \quad / \alpha /_D + 33^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O | Calc. % : C 82,38 | H 11,52 | O 6,10 |
|                                             | tr. % : 82,40     | 11,53   | 6,37   |



17 $\beta$ -tosyloxy 19-nor (5 $\alpha$ )androstane 3

2 g de chlorure de tosyle dans 2 ml de pyridine sont ajoutés à 1 g de 17 $\beta$ -hydroxy 19-nor (5 $\alpha$ )androstane 2 dissous dans 3 ml de pyridine, en refroidissant. Au bout d'une nuit le milieu réactionnel est décanté. Après addition d'eau, il cristallise 1,5 g de 17 $\beta$ -tosyloxy 19-nor (5 $\alpha$ )androstane 3.

$$F = 140 - 141^{\circ} \text{ (acétone/eau) } / \alpha / _D + 4^{\circ}$$

17-Méthyl 18,19-bisnor (5 $\alpha$ )androsta-13(17)ène 4

1,45 g de tosylate 3 et 1,5 g d'acétate de potassium fraîchement fondu sont dissous dans 37 ml d'acide acétique. La solution est portée à reflux une nuit. L'extraction de la phase organique par l'éther donne 820 mg de produit brut.

Une recristallisation dans le système méthanol/éther donne 162 mg de 17-Méthyl 18,19-bisnor (5 $\alpha$ )androsta-13(17)ène 4.

$$F = 88 - 88,5^{\circ} / \alpha / _D + 5,6^{\circ}$$

|                                           |                   |         |
|-------------------------------------------|-------------------|---------|
| Analyse : C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> | Calc. % : C 88,45 | H 11,55 |
|                                           | tr. % : 11,31     | 11,28   |

18,19-bisnor (5 $\alpha$ )androsta-13ène 5

515 mg de produits bruts de la solvolysse du tosylate 3 sont chromatographiés sur une colonne de 30 g de Kieselgel/AgNO<sub>3</sub>. L'élution par le pentane donne 195 mg de 4 et 130 mg de 17 $\beta$ -méthyl 18,19-bisnor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 5.

$$F = 67 - 69^{\circ} \text{ (Méthanol/éther) } / \alpha / _D - 58^{\circ}$$

|                                           |                   |         |
|-------------------------------------------|-------------------|---------|
| Analyse : C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> | Calc. % : C 88,45 | H 11,55 |
|                                           | tr. % : 88,24     | 11,34   |

17 $\beta$ -tosyloxy (5 $\alpha$ )androstane 6

8 g de chlorure de tosyle en solution dans 8 ml de pyridine sont ajoutés en refroidissant à 4,2 g de 17 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ )androstane (F = 169 - 170° /  $\alpha$ /<sub>D</sub> +12°)

Après 12h à 25°C le mélange réactionnel est décanté. Après addition d'eau cristallisent 5,4 g de 17 $\beta$ -tosyloxy (5 $\alpha$ )androstane 6.

$$F = 139 - 141^{\circ} / \alpha / _D + 6^{\circ}$$



I7-Méthyl I8-nor (5 $\alpha$ )androsta-13(I7)-ène 7

5,4 g de tosylate 6 et 5,7 g d'acétate de potassium fraîchement fondu sont dissous dans 170 ml d'acide acétique. La solution est portée à reflux une nuit. L'extraction habituelle de la phase organique donne 3,5 g de produits bruts.

Une recristallisation dans le système méthanol-éther donne 650 mg de I7-méthyl I8-nor (5 $\alpha$ )androsta-13(I7)-ène 7.

$$F = 47 - 50^{\circ} \quad (\text{Méthanol/éther}) \quad / \alpha /_D + 3^{\circ}$$

|                                           |                   |         |
|-------------------------------------------|-------------------|---------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> | Calc. % : C 88,30 | H 11,70 |
|                                           | tr. % : 88,05     | 11,83   |

I8-nor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 8

1,4 g de produits bruts de la solvolysé du tosylate 6 sont chromatographiés sur une colonne de 75g de Kieselgel/AgNO<sub>3</sub>. Une élution lente et ininterrompue par le pentane donne 810 mg de 7 et 450 mg de I7-méthyl I8-nor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 8.

$$F = 31 - 32^{\circ} \quad (\text{Méthanol-éther}) \quad / \alpha /_D - 56^{\circ}$$

|                                           |                   |         |
|-------------------------------------------|-------------------|---------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> | Calc. % : C 88,30 | H 11,70 |
|                                           | tr. % : 88,25     | 11,56   |

I7 $\beta$ -hydroxy 4,4-diméthyl androsta-5-ène 9

2,5g de 3-oxo I7 $\beta$ -hydroxy 4,4 diméthyl androsta-5-ène (4,4 diméthyl testostérone F = 184-185° /  $\alpha$  /<sub>D</sub> + 35°) sont réduits par la méthode de WOLFF-KISHNER comme I. Après purification et recristallisation dans l'éther on obtient 1,8 g de I7 $\beta$ -hydroxy 4,4-diméthyl androsta-5-ène 9.

$$F = 144 - 145^{\circ} \quad / \alpha /_D - 78^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O | Calc. % : C 83,38 | H 11,33 | O 5,29 |
|                                             | tr. % : 82,96     | 10,95   | 5,65   |



17 $\alpha$ -hydroxy 4,4-diméthyl (5 $\alpha$ )androstane 10

1,5 g de 17 $\beta$ -hydroxy 4,4-diméthyl androsta-5-ène 9 sont dissous dans 60 ml d'éthanol en présence d'oxyde de Platine. Sous une pression de 1 kg d'hydrogène, pendant six jours, le milieu réactionnel est agité vivement et irradié par une lampe à filament de Tungstène ; on obtient ainsi 1,5 g de 17 $\beta$ -hydroxy 4,4-diméthyl (5 $\alpha$ )androstane 10.

$$F = 155 - 156^\circ \text{ (Acétone/hexane)} \quad / \alpha /_D - 7,5^\circ$$

|                                             |           |         |         |        |
|---------------------------------------------|-----------|---------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> O | Calc. % : | C 82,83 | H 11,92 | O 5,25 |
|                                             | tr. % :   | 82,30   | 11,70   | 4,92   |

17 $\beta$ -tosyloxy 4,4-diméthyl (5 $\alpha$ )androstane 11

1,4 g de 17 $\beta$ -hydroxy 4,4-diméthyl (5 $\alpha$ )androstane 10, traités par le chlorure de tosyloxy suivant le processus habituel, conduisent à 2,4 g de 17 $\beta$ -tosyloxy 4,4-diméthyl (5 $\alpha$ )androstane 11.

$$F = 160 - 161^\circ \quad / \alpha /_D - 15^\circ$$

17-Méthyl 4,4-diméthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13(17)-ène 12

La solvolysé de 2,4 g de 17 $\beta$ -tosyloxy 4,4-diméthyl (5 $\alpha$ )androstane 11 dans les conditions habituelles (KOAc/HOAc) donne 1,1 g de produits bruts.

Une recristallisation dans le système méthanol/éther donne 210 mg de 17-méthyl 4,4-diméthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13(17)-ène 12.

$$F = 125 - 126^\circ \text{ (Méthanol/éther)} \quad / \alpha /_D - 39^\circ$$

|                                           |           |         |         |
|-------------------------------------------|-----------|---------|---------|
| Analyse : C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> | Calc. % : | C 88,04 | H 11,96 |
|                                           | tr. % :   | 88,36   | 11,81   |

17 $\beta$ -Méthyl 4,4-diméthyl 18-nor(5 $\alpha$ )androsta-13-ène 13

750 mg de produits bruts de solvolysé du tosylate 11 sont chromatographiés sur Kieselgel/AgNO<sub>3</sub>. Le pentane élue 450 mg de 12 et 200 mg de 17 $\beta$ -Méthyl 4,4-diméthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 13.

$$F = 71 - 73^\circ \text{ (Méthanol/eau)} \quad / \alpha /_D - 74^\circ$$

|                                           |           |         |         |
|-------------------------------------------|-----------|---------|---------|
| Analyse : C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> | Calc. % : | C 88,04 | H 11,96 |
|                                           | tr. % :   | 88,12   | 12,01   |



3-oxo I7 $\beta$ -tosyloxy I9-nor (5 $\alpha$ )androstane 14

1,8 g de l'olone I traités par 3,6 g de chlorure de tosyle suivant le processus habituel, donnent 2,5 g de 3-oxo I7 $\beta$ -tosyloxy I9-nor (5 $\alpha$ )androstane 14

$$F = 146 - 147^{\circ} \text{ (acétone/eau ; } / \alpha / _D + 24^{\circ}$$

3-oxo I7-méthyl I8,I9-bisnor (5 $\alpha$ )androsta-I3(I7)-ène : 15

2,4 g de tosylate I4 et 2,4 g d'acétate de potassium fraîchement fondu sont dissous dans 60 ml d'acide acétique. Après 12 h d'ébullition à reflux, l'extraction des produits organiques donne 1,45 g de produits bruts de solvolysé. Une recristallisation dans le méthanol conduit à 300 mg de 3-oxo I7-méthyl I8,I9-bisnor (5 $\alpha$ )androsta-13(I7)-ène 15.

$$F = 80 - 84^{\circ} \text{ (Méthanol/eau) } / \alpha / _D + 45^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O | Calc. % : C 83,66 | H 10,14 | O 6,19 |
|                                             | tr. % : 83,71     | 10,07   | 6,28   |

3-oxo I7 $\beta$ -méthyl I8,I9-bisnor (5 $\alpha$ )androsta-I3-ène 16

1,1 g de produits bruts de solvolysé sont déposés sur une colonne de 140 g de Kieselgel/AgNO<sub>3</sub> et élués par le mélange pentane/éther 95/5).

On obtient ainsi 550 mg de 15 et 280 mg de 3-oxo I7 $\beta$ -méthyl I8,I9-bisnor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 16

$$F = 83 - 84^{\circ} \text{ (Méthanol/eau) } / \alpha / _D - 20^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O | Calc. % : C 83,66 | H 10,14 | O 6,19 |
|                                             | tr. % : 83,52     | 9,98    | 6,17   |

3-oxo I7 $\beta$ -tosyloxy (5 $\alpha$ )androstane 17

5 g de 3-oxo I7 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ )androstane (F = 181 - 182° /  $\alpha$  / <sub>D</sub> + 30°) traités par 10 g de chlorure de tosyle dans les conditions habituelles donnent 8,2 g de 3-oxo I7 $\beta$ -tosyloxy (5 $\alpha$ )androstane 17.

$$F = 140 - 141^{\circ} \quad / \alpha / _D + 18^{\circ}$$



3-oxo 17-méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta 13(17)-ène : 18

8 g de tosylate donnent par solvolysé classique 4,1 g de produits bruts. Une recristallisation dans le méthanol conduit à 400 mg de 3-oxo 17-méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13(17)-ène 18

$$F = 140 - 142^{\circ} \quad / \alpha /_D - 3,4^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O | Calc. % : C 83,77 | H 10,36 | O 5,87 |
|                                             | tr. % : 83,81     | 10,22   | 5,96   |

3-oxo 17 $\beta$ -méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène : 19

3,4 g du produit brut de solvolysé sont chromatographiés sur Kieselgel/AgNO<sub>3</sub> : 1<sup>re</sup> élution par le mélange pentane/éther (95/5) donne 1g de 18 et 650 mg de 3-oxo 17 $\beta$ -méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 19.

$$F = 68 - 70^{\circ} \quad / \alpha /_D - 12,4^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O | Calc. % : C 83,77 | H 10,36 | O 5,87 |
|                                             | tr. % : 83,72     | 10,41   | 5,91   |

6-oxo 17 $\beta$ -acétoxy (5 $\alpha$ )androsta-5-ène : 20

Ce composé est obtenu à partir du 17 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40 selon la méthode de RINALDO, GARDI et PEDRALI (18).

5 g de 17 $\beta$ -acétoxy androsta-5-ène (F = 134 - 135°, /  $\alpha$  /<sub>D</sub> - 90°) sont dissous dans 100 ml d'éther anhydre. La solution est refroidie à -15° et 70 ml d'acide nitrique fumant (d = 1,50) sont ajoutés en une heure en maintenant une violente agitation. On laisse le milieu réactionnel revenir à +15°. 140 ml d'eau sont alors ajoutés ainsi que 150 ml d'éther. On lave au bicarbonate de sodium jusqu'à apparition d'une coloration très brune dans la phase aqueuse. On lave à l'eau distillée jusqu'à neutralité et l'on sèche sur sulfate de sodium. On tire à sec et l'on obtient 4g de dérivé 6 nitro.

Ces 4g sont dissous dans 80 ml d'acide acétique auxquels on ajoute très lentement 8 ml d'eau puis 4 g de poudre de zinc. On maintient à l'ébullition pendant 2 heures.



La solution est filtrée et diluée avec 300 ml d'eau glacée. Après extraction classique et chromatographie sur Kieselgel, on obtient 1,5 g de 6-oxo 17 $\beta$ -acétoxy (5 $\alpha$ )androstane 20.

$$F = 126 - 127^{\circ} \text{ (acétone/eau)} \quad / \alpha /_D \quad -28^{\circ}$$

|                                                          |                   |        |         |
|----------------------------------------------------------|-------------------|--------|---------|
| Analyse : C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> | Calc. % : C 75,86 | H 9,70 | O 14,44 |
|                                                          | tr. % : 75,98     | 9,51   | 14,23   |

6-oxo 17 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ )androstane : 21

La saponification de 1,5 g 6-oxo 17 $\beta$ -acétoxy (5 $\alpha$ )androstane 20 donne 1,2 g de 6-oxo 17 $\beta$ -hydroxy (5 $\alpha$ )androstane 21.

$$F = 145 - 147^{\circ} \quad / \alpha /_D \quad -17^{\circ}$$

|                                                          |                   |         |         |
|----------------------------------------------------------|-------------------|---------|---------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> | Calc. % : C 78,57 | H 10,41 | O 11,02 |
|                                                          | tr. % : 78,22     | 10,25   | 11,50   |

Dichroïsme circulaire en accord avec la structure du composé (19).

|                                       |                      |                                        |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------------|
| - dioxane : $\lambda = 300 \text{ m}$ | $\Delta\epsilon = 0$ | éthanol $\Delta\epsilon (292) = -1,32$ |
| 310                                   | - 0,78 inflexion     |                                        |
| 295                                   | - 1,15 maximum       |                                        |
| 292                                   | - 1,06 minimum       |                                        |
| 286                                   | - 0,87 maximum       |                                        |
| 240                                   | 0                    |                                        |

6-oxo 17 $\beta$ -tosyloxy (5 $\alpha$ )androstane 22

1 g de l'olone 21 traité par 3 g de chlorure de tosylo dans les conditions habituelles donne 1,5 g de 6-oxo 17 $\beta$ -tosyloxy (5 $\alpha$ ) androstane 22.

$$F = 135 - 137^{\circ} \quad / \alpha /_D \quad -20^{\circ}$$

6-oxo 17-méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13(17)-ène 23

1,4 g de tosylate 22 sont traités dans les conditions de solvolysé habituelles et donnent 810 mg de produit brut. Une recristallisation dans le système Méthanol/éther 5/5 donne 130 mg de 6-oxo 17-méthyl 18-nor (5 $\alpha$ ) androsta-13(17)-ène 23.

$$F = 108 - 110^{\circ} \quad / \alpha /_D \quad -59^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O | Calc. % : C 83,77 | H 10,36 | O 5,87 |
|                                             | tr. % : 83,52     | 10,40   | 5,91   |



6-oxo 17 $\beta$ -méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 24

650 mg de produits bruts sont chromatographiés dans les conditions habituelles sur Kieselgel/AgNO<sub>3</sub>. On obtient ainsi 405 mg de 23 et 130 mg de 6-oxo 17 $\beta$ -méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 24.

$$F = 128 - 129^{\circ} \quad / \alpha /_D - 110^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O | Calc. % : C 83,77 | H 10,36 | O 5,87 |
|                                             | 83,81             | 10,39   | 5,79   |

TRR : Cf. Tableau V

RMN : Cf Tableau I

3 $\beta$ -hydroxy 17-méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13(17)-ène 26

900 mg de 3-oxo 17-méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androstane 18 dissous dans 50 ml de mélange benzène/éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 500 mg d'hydrure d'aluminium lithium dans 15 ml d'éther anhydre. Le mélange est porté à reflux deux heures. L'hydrure est décomposé par HCl à 10 p. 100 et l'on extrait à l'éther. On obtient 880 mg de produits bruts. Chromatographié sur 30g d'alumine et élué au benzène, ce mélange donne : 250 mg des 3 $\alpha$ - et 3 $\beta$ -hydroxy, et 600 mg de 3 $\beta$ -hydroxy 17-méthyl (5 $\alpha$ ) androsta-13(17)-ène 26 :

$$F = 117 - 118^{\circ} \text{ (éther/hexane)} \quad / \alpha /_D - 14^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O | Calc. % : C 83,15 | H 11,02 | O 5,83 |
|                                             | tr. % : 83,21     | 10,98   | 5,98   |

TRR : Cf. Tableau V

RMN : Cf Tableau I

3 -hydroxy 17 $\beta$ -méthyl 18-nor (5 $\alpha$ ) androsta-13-ène 27

800 mg de 3-oxo 17 $\beta$ -méthyl (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 19 dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre sont ajoutés à une suspension de 400 mg d'hydrure d'aluminium et de lithium. Le mélange porté à reflux conduit en trois heures à 790 mg de produits bruts.

Par chromatographie dans les conditions définies précédemment (Cf 26), on obtient 75 mg de 3 $\alpha$ -hydroxy, 150 mg du mélange des 3 $\alpha$ - et 3 $\beta$ -hydroxy et 560 mg du 3 $\beta$ -hydroxy 17 $\beta$ -méthyl 18-nor (5 $\alpha$ )androsta-13-ène 27 :







3 $\alpha$ -chloro androsta-5-ène 31

4,5 g de 30 sont dissous dans 360 ml de benzène anhydre et 90ml de toluène. La solution est refroidie à 0°. Une forte agitation est maintenue avec barbotage d'azote. 8g de PCl<sub>5</sub> fraîchement sublimés sont ajoutés lentement. La réaction est suivie en C.C.M. et arrêtée dès que le produit de départ a disparu. 360 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 20% sont alors ajoutés et l'agitation est encore maintenue 30 minutes. Après extraction classique, on recueille 5 g de produit huileux. Après chromatographie sur Kieselgel et élution au pentane, on obtient 4,5 g de 3 $\alpha$ -chloro androsta-5-ène 31 :

$$F = 117 - 118^\circ \text{ (éthanol) } / \alpha /_D -55^\circ$$

Androsta-5-ène 32

4 g de 3 $\alpha$ -chloro androsta-5-ène 31 sont dissous dans 400 ml d'éthanol absolu. On porte la solution à reflux et l'on ajoute progressivement 16 g de sodium. Après 12 heures d'ébullition à reflux, 400 ml d'eau sont ajoutés et la phase organique est extraite à l'éther. Après chromatographie sur Kieselgel et élution au pentane, on obtient 3g d'androsta-5-ène 32.

$$F = 69 - 71^\circ \text{ (Méthanol/éther) } / \alpha /_D -99^\circ$$

Analyse : C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>      Calc. % : C 88,30      H 11,70  
tr. % :      87,77      11,41

T.R.R. : Cf. Tableau V      RMN : Cf Tableau I

Androsta-4-ène 33

100 mg d'androsta-5-ène 32 dissous dans 25 ml de chloroforme, sont portés et maintenus à -70° (acétone/neige carbonique). On fait barboter du gaz chlorhydrique anhydre dans cette solution. Au bout de 48 heures, la solution est tirée à sec. Le produit est repris par l'éther, la solution étherée lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et tirée à sec. On obtient 95 mg d'androsta-4-ène 33 avec 5 à 10% d'impuretés. Une recristallisation dans le système méthanol/éther 7/3 donc 30 mg d'androsta-4-ène 33 :

$$F = 58 - 60^\circ \text{ (Méthanol/éther) } / \alpha /_D +78^\circ$$

Analyse : C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>      Calc. % : C 88,30      H 11,70  
tr. % :      88,38      11,79

TRR : Cf. Tableau V

RMN Cf. Tableau I



5 $\beta$ -méthyl 19-nor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ )androsta-8(14)-ène 34

500 mg d'androsta-5-ène 32 sont dissous dans 120 ml d'acide acétique et 5 ml d'anhydride acétique ; cette solution est portée à ébullition à reflux pendant 75 heures, avec un barbotage permanent de gaz chlorhydrique anhydre. Une analyse par CPV sur colonne de PEGA 10% à 170° permet de contrôler la fin de la réaction (Figure 4).

La solution est tirée à sec et le produit huileux chromatographié sur Kieselgel/AgNO<sub>3</sub>. L'élution au pentane conduit à 40 mg de composé 35 et 420 mg de 5 $\beta$ -méthyl (10 $\alpha$ )androsta-8(14)-ène 34 :

Huile incolore /  $\alpha$  /  $D$  + 99,6°

|                                           |           |         |         |
|-------------------------------------------|-----------|---------|---------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> | Calc. % : | C 88,30 | H 11,70 |
|                                           | Tr. % :   | 88,53   | 11,56   |

T.R.R. : Cf. Tableau V      RMN : Cf. Tableau I

5 $\beta$ -méthyl 19-nor androsta-9-ène 35

Séparé du composé 34 par chromatographie sur Kieselgel/AgNO<sub>3</sub>

Huile incolore /  $\alpha$  /  $D$  + 82°

|                                           |           |         |         |
|-------------------------------------------|-----------|---------|---------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> | Calc. % : | C 88,30 | H 11,70 |
|                                           | tr. % :   | 88,10   | 11,40   |

T.R.R. : Cf. Tableau V      RMN : Cf. Tableau I

5 $\beta$ -méthyl 19-nor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,8 $\alpha$ )androsta-14-ène 36

100 mg de 5 $\beta$ -méthyl 19-nor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ )androsta-8(14)-ène 34 dissous dans 25 ml de chloroforme en présence de palladium sur charbon sont portés et maintenus à -70°. Dans ces conditions, un barbotage de HCl anhydre donne en une nuit 100 mg de 5 $\beta$ -méthyl (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,8 $\alpha$ )androsta-14-ène 36 puriss :

Huile incolore /  $\alpha$  /  $D$  + 24°

|                                           |           |         |         |
|-------------------------------------------|-----------|---------|---------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> | Calc. % : | C 88,30 | H 11,70 |
|                                           |           | C 88,22 | 11,72   |

T.R.R. : Cf. Tableau V      RMN : Cf. Tableau I



15-oxo 5 $\beta$ -méthyl 19-nor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,8 $\alpha$ ,14 $\beta$ )androstande 37

100 mg de 5 $\beta$ -méthyl 19-nor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,8 $\alpha$ )androsta-14-ène 36 dans 10 ml de tétrahydrofurane sont traités suivant la méthode de BROWN (21). Le diborane est préparé sous atmosphère d'azote en faisant tomber goutte à goutte une suspension de 130 mg de borohydrure de sodium dans 5 ml de diglyme, dans une solution d'éthérate de BF<sub>3</sub> (800 mg) dans le diglyme (10ml). Par barbotage du diborane dans la solution refroidie à -70°, la réaction est complète au bout d'une demi-heure. L'oxydation chromique du dérivé est réalisée par addition goutte à goutte, d'une solution de 35 mg d'anhydride chromique dans 0,25 ml d'eau. L'extraction classique de la phase organique conduit à 52 mg de produits bruts. La recristallisation dans l'acétone/eau conduit à 30 mg de 15-oxo 5 $\beta$ -méthyl 19-nor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,8 $\alpha$ ,14 $\beta$ )androstande 37 :

$$F = 88 - 89^{\circ} \text{ (acétone/eau)} \quad / \alpha /_D - 17,4^{\circ}$$

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O | Calc. % : C 83,15 | H 11,02 | O 5,83 |
|                                             | tr. % : 83,10     | 10,91   | 6,01   |

Dichroïsme circulaire : Cf. Tableaux III et IV et Fig. 7

Cholesta-5-ène 38

5 g de cholestérol traités comme le 3 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 30 donnent en deux étapes, 4 g de cholesta-5-ène 38 :

$$F = 90 - 92^{\circ} \text{ (Méthanol/éther)} \quad / \alpha /_D - 55^{\circ}$$

|                                           |                   |         |
|-------------------------------------------|-------------------|---------|
| Analyse : C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> | Calc. % : C 87,49 | H 12,51 |
|                                           | 86,71             | 12,32   |

T.R.R. : Cf. Tableau V      RMN : Tableau I

14 $\beta$ ,5 $\beta$ -diméthyl 19,18-bisnor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,8 $\alpha$ )cholesta 13(17)ène 39

100 mg de cholesta-5ène 38 dissous dans 24 ml d'acide acétique et 1 ml d'anhydride acétique sont traités suivant le processus habituel (ébullition et barbotage de HCl anhydre). Après 48 heures de réaction, les solvants sont tirés à sec et les produits chromatographiés sur Kieselgel/AgNO<sub>3</sub>. On isole ainsi 60 mg de 14 $\beta$ ,5 $\beta$ -diméthyl 19,18-bisnor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,8 $\alpha$ )cholesta-13(17)-ène 39 :

$$\text{Huile incolore} \quad / \alpha /_D + 32^{\circ}$$

T.R.R. : Cf. Tableau V      RMN : Tableau I



17 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40

6 g de 17-oxo 3 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène dissous dans 500 ml de benzène anhydre et 10 ml de toluène sont refroidis à 0°. On agite et l'on ajoute sous atmosphère d'azote 10 g de pentachlorure de phosphore fraîchement sublimé. 30 mn après, 400 ml d'une solution à 20% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont ajoutés et l'agitation est maintenue 30 mn.

Après extraction classique, on obtient 6,4 g de résidu huileux que l'on chromatographie sur 90 g de kieselgel. L'élution par le pentane conduit à 4 g de dérivé chloré que l'on dissout immédiatement dans 400 ml d'éthanol. A cette dernière solution portée à reflux, on ajoute progressivement 16 g de sodium. Après 12 h d'ébullition à reflux, extraction habituelle et chromatographie sur alumine (éluant benzène), on obtient 3g de 17 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40.

$$F = 169 - 170^{\circ} \quad (\text{hexane}) \quad / \quad \alpha / D \quad -80^{\circ}$$

|                                             |           |         |         |        |
|---------------------------------------------|-----------|---------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O | Calc. % : | C 83,15 | H 11,02 | O 5,83 |
|                                             | tr. % :   | 82,83   | 10,75   | 5,89   |

T.R.R. : Cf. Tableau V

RMN : Cf. Tableau I

17 $\beta$ -hydroxy androsta-4-ène 41

100 mg de 17 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40 dissous dans 25 ml de chloroforme sont portés à -70°C. On fait barboter, à cette température et pendant 24 heures, du gaz chlorhydrique anhydre. Après évaporation du solvant et recristallisation dans l'hexane, on obtient 50 mg de 17 $\beta$ -hydroxy androsta-4-ène 41 :

$$F = 152 - 153^{\circ} \quad / \quad \alpha / D \quad +61^{\circ}$$

|                                             |         |         |         |        |
|---------------------------------------------|---------|---------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O | Calc. % | C 83,15 | H 11,02 | O 5,83 |
|                                             | tr. %   | 83,31   | 11,10   | 6,02   |

T.R.R. : Cf. Tableau V

RMN : Cf. Tableau I



17 $\beta$ -hydroxy 5 $\beta$ -méthyl 19-nor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ )androsta-8(14)-ène 42

500 mg de 17 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 40 sont dissous dans 125 ml d'éthanol porté à reflux. Un barbotage de gaz chlorhydrique anhydre est entretenu pendant 48 heures environ. Une analyse par C.P.V. sur colonne de PEGA à 205° permet de contrôler la fin de la réaction (Figure 8).

La solution est tirée à sec et le produit huileux chromatographié sur Kieselgel. L'élution par le mélange Benzène/éther (90/10) conduit à 80 mg de produits apolaires, à 50 mg de cétone 43 et 290 mg de 17 $\beta$ -hydroxy 5 $\beta$ -méthyl 19-nor (10 $\alpha$ ,9 $\beta$ )androsta-8(14)-ène 42 :

Huile incolore      /  $\alpha$  /  $D$  + 60°

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O | Calc. % : C 83,15 | H 11,02 | O 5,83 |
|                                             | tr. % : 83,12     | 10,96   | 5,98   |

T.R.R : Cf. Tableau V

RMN : Cf. Tableau I

3-oxo A-nor D-homo (5 $\beta$ )androstane 43

- Cette cétone est isolée dans la chromatographie analysée précédemment.

F = 145 - 146° (acétone/eau) /  $\alpha$  /  $D$  +147°

Dichroïsme circulaire : Cf. Tableaux III et IV et Figure 7

RMN : Cf Tableau I

TRR : Cf. Tableau V

- La preuve chimique de la structure a été faite en utilisant largement la méthode de synthèse des D-homo stéroïdes de PLATTNER ( 22 )

Les différentes étapes de cette synthèse sont décrites ci-après.



17 $\alpha$ -cyano 17 $\beta$ -hydroxy 3 $\beta$ -acétoxy androsta-5-ène 44

A une solution de 12 g de 17-oxo 3 $\beta$ -acétoxy androsta-5-ène (F=143-144° /  $\alpha$  /  $D$  -149°) dans 300 ml d'alcool éthylique refroidis à 0°, on ajoute 70 g de cyanure de potassium. Le cyanure est dispersé par une agitation violente. 70 ml d'acide acétique sont ensuite ajoutés goutte à goutte.

Après 12h de réaction, on obtient un mélange pâteux dans lequel on verse 2,5 litres d'eau distillée. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché.

On recueille 11,9 g de 17 $\alpha$ -cyano 17 $\beta$ -hydroxy 3 $\beta$ -acétoxy androsta-5-ène 44

F = 122 - 200° avec décomposition /  $\alpha$  /  $D$  -93°

Litt. F = 195 - 205 /  $\alpha$  /  $D$  123°

17 $\alpha$ -cyano 17 $\beta$ ,3 $\beta$ -diacétoxy androsta-5-ène 45

11,9 g de 44 sont dissous dans 60 ml de pyridine anhydre. On ajoute à température ordinaire 40 ml d'anhydride acétique. La réaction est terminée au bout de 48 heures. L'addition d'eau et de glace pilée donne un précipité que l'on essore, lave et sèche. On obtient 12 g de 17 $\alpha$ -cyano 17 $\beta$ ,3 $\beta$ -diacétoxy androsta-5-ène 45.

F = 203 - 206° /  $\alpha$  /  $D$  -117°

Litt. F = 203 - 206°

3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy 17 $\alpha$ -méthylamino androsta-5-ène 46

A 12 g de composé 45 dissous dans 125 ml de benzène anhydre et 125 ml d'éther anhydre, on ajoute une suspension de 8 g d'alumino-hydrure de lithium dans 125 ml d'éther/anhydre. L'agitation est maintenue à température ordinaire pendant 40 minutes. Le complexe est détruit par l'eau et les solvants organique sont évaporés. 300 ml de soude à 10% sont alors ajoutés. Le précipité formé est essoré, lavé, séché et pulvérisé. Cette poudre est extraite au méthanol et au chloroforme. On obtient ainsi 8 g de 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy 17 $\alpha$ -méthyl amino androsta-5-ène 46.



3 $\beta$ ,hydroxy 17-spiro-5'(2',2'-diméthyloxazolidine) androsta-5-ène 47

L'aminodiol 46 précédemment obtenu est extrait pendant 48 heures avec 1,5 litres d'acétone. Après évaporation du solvant et élimination de l'oxyde de mésityle (distillation sous vide), on recueille environ 9 g de produit de condensation.

$$F = 191 - 194^{\circ} \quad / \alpha /_D \quad -100^{\circ}$$

$$\text{Litt. : } F = 189 - 190^{\circ} \quad / \alpha /_D \quad -98^{\circ}$$

17a-oxo 3 $\beta$ -hydroxy D-homo androsta-5-ène 48

1,8 g d'oxazolidine 47 sont dissous dans 10 ml d'acide acétique. Après addition de 200 ml d'eau, la solution est refroidie à 0°. 520 mg de nitrite de sodium dans 20 ml d'eau sont alors ajoutés goutte à goutte. Après 3h de réaction à 0°C, le mélange réactionnel est ensuite abandonné à température ambiante pendant 12 heures. Les cristaux formés sont essorés. Une chromatographie sur 60 ml de silice permet d'isoler, après élution au mélange benzène (85)-éther(15), 900 mg de 17a-oxo 3 $\beta$ -hydroxy D-homo androsta-5-ène 48.

$$F = 181 - 182^{\circ} \quad / \alpha /_D \quad -165^{\circ}$$

$$\text{Litt. : } F = 180 - 181 \quad / \alpha /_D \quad -167^{\circ}$$

|                                                          |                   |         |         |
|----------------------------------------------------------|-------------------|---------|---------|
| Analyse : C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> | Calc. % : C 79,42 | H 10,00 | O 10,78 |
|                                                          | tr. % : 79,18     | 10,04   | 10,79   |

Dichroïsme circulaire en accord avec la structure proposée ( 23 )

|              |                           |                               |
|--------------|---------------------------|-------------------------------|
| - dioxanne : | $\lambda = 330 \text{ m}$ | $\Delta\epsilon = 0$          |
|              | $= 311 \text{ m}$         | $= - 0,295 \text{ inflexion}$ |
|              | $= 300$                   | $= - 0,472 \text{ maximum}$   |
|              | $= 295$                   | $= - 0,442 \text{ minimum}$   |
|              | $= 291$                   | $= - 0,487 \text{ maximum}$   |
|              | $= 285$                   | $= - 0,412 \text{ inflexion}$ |
|              | $= 240$                   | $= 0$                         |

RMN : Cf. Tableau I



3 $\beta$ -hydroxy D-homo androsta-5-ène 49

900 mg de 17 $\alpha$ -oxo 3 $\beta$ -hydroxy D-homo androsta-5-ène 48 sont réduits par la méthode de WOLF-KISCHNER suivant le processus indiqué pour la synthèse du composé 2. On obtient de la sorte 800 mg de 3 $\beta$ -hydroxy D-homo androsta-5-ène 49.

$$F = 142 - 144^{\circ} \quad / \alpha /_D - 83^{\circ}$$

T.R.R. : Cf. Tableau V

RMN = Cf. Tableau I

3-oxo D-homo androsta-4-ène 50

800 mg de 49 sont dissous dans 50 ml d'acide acétique. A cette solution, on ajoute 600 mg d'anhydride chromique dans 10 ml d'acide acétique à 80% . Le mélange est laissé 2 heures à température ambiante. Après neutralisation de l'acide acétique et extraction d'éther, on recueille 700 mg d'un mélange contenant encore du produit de départ.

Une chromatographie sur 25 g de silice permet d'éluer au mélange benzène 95 - éther 5, 400 mg de 3-oxo D-homo androsta-4-ène 50

$$F = 175 - 177^{\circ} \quad / \alpha /_D - 74^{\circ}$$

3-oxo,4 $\xi$ ,5 $\xi$  époxy D-homo androstane 51

200 mg de 50 sont dissous dans 16 ml de méthanol. On ajoute à température ambiante 0,5 ml de soude 4N. Après refroidissement à 0°, 0,8 ml d'eau oxygénée à 110 volumes sont ajoutés très lentement pour éviter toute floculation. Après 3 heures de réaction, l'addition d'eau fait précipiter 175 mg du mélange des 4,5 époxydes  $\alpha$  et  $\beta$  .

3-oxo A-nor D-homo (5 $\alpha$ )androstane 52

175 mg du mélange précédent 51, soigneusement séchés, sont dissous dans 8 ml de benzène anhydre. A cette solution, on ajoute 0,2 ml d'éthérate de trifluorure de bore. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 20 heures. Après neutralisation par 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate, l'extraction à l'éther et évaporation des solvants, on recueille 180 mg d'un mélange huileux brun. Une chromatographie sur 7 g d'alumine permet d'isoler au mélange benzène/éther



(95/5) 20 mg de 3-oxo A-nor D-homo (5 $\alpha$ ) androstane 52, dont le dichroïsme circulaire est négatif. Son chromatogramme en CPV sur PEGA à 205° présente deux pics :

50% de 3-oxo A-nor D-homo (5 $\alpha$ )androstane T.R.R. 0,53

50% de 3-oxo A-nor D-homo (5 $\beta$ )androstane T.R.R. I

La chromatographie sur couche mince donne pour le produit de synthèse totale un Rf (Kieselgel G Benzène/acétate d'éthyle 95/5) de 0,4 alors que la 3-oxo A-nor D-homo (5 $\beta$ )androstane 43 a un Rf de 0,5.

L'équilibration de 52 dans les conditions décrites par OURISSON (24) (acide acétique/acide chlorhydrique) conduit au produit attendu 43.

#### 3-oxo 17,17 diméthyl A-nor D-homo (5 $\beta$ )androstane 54

100 mg de 17 $\beta$ -hydroxy 4,4-diméthyl androsta-5-ène 9 dissous dans 25 ml d'éthanol sont portés à ébullition à reflux 48 heures avec barbotage permanent d'HCl anhydre : on obtient 110 mg de produit brut. Leur chromatographie sur Kieselgel permet de séparer 80 mg de produits apolaires non identifiés et 18 mg de 3-oxo 17,17-diméthyl A-nor D-homo (5 $\beta$ )androstane 54.

F = 153 - 154° (acétone/eau) /  $\alpha$  /  $D$  +96°

|                                             |                   |         |        |
|---------------------------------------------|-------------------|---------|--------|
| Analyse : C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O | Calc. % : C 83,38 | H 11,33 | O 5,29 |
|                                             | tr. % : 83,01     | 11,61   | 5,62   |

RMN : Cf. Tableau I

D.C. : Cf. Tableaux III et IV et Figure 7.



17 $\alpha$ -hydroxy D-homo androsta-5-ène 55

1 g de 17 $\alpha$ -oxo 3 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène 48 sont traités comme le 17-oxo 3 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène (synthèse de 40) pour donner en deux étapes 400 mg de 17 $\alpha$  $\beta$ -hydroxy D-homo androsta-5-ène 55

$$F = 135 - 136^{\circ} \text{ (acétone/hexane)} \quad / \alpha / _D - 122^{\circ}$$

|                                             |                 |          |        |
|---------------------------------------------|-----------------|----------|--------|
| Analyse : C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O | Calc. % : 83,27 | H II, I8 | O 5,55 |
|                                             | 82,97           | IO, 92   | 5,62   |

RMN Cf. Tableau I

T.R.R. : Cf. Tableau V

3-oxo 17 $\beta$ -hydroxy A-nor (5 $\beta$ )androstane 56

Il est obtenu par ouverture acido catalysée des époxydes de la testostérone (25)

$$F = 157 - 158^{\circ} \quad / \alpha / _D + 135^{\circ}$$

D.C. : Cf. Tableaux III, IV et Figure 7.

3 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihydroxy androsta-5-ène 57

4 g de 17-oxo 17 $\beta$ -hydroxy androsta-5-ène sont réduits par 500 mg d'hydrure d'aluminium et de lithium suivant le processus habituel et donnent 3,9 g de 3 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihydroxy androsta-5-ène 57

$$F = 182 - 185 \text{ (éther)} \quad / \alpha / _D - 55^{\circ}$$

17 $\beta$ -hydroxy andra-3,5-diène 58

Il est obtenu par traitement acide du 3 $\beta$ , 17 $\beta$  dihydroxy androsta-5-ène 57 (I7)

$$F = 150 - 155^{\circ} \quad / \alpha / _D - 88,5^{\circ}$$



TABLEAU V

| N° des produits | T.R.R. | N° des produits | T.R.R. |
|-----------------|--------|-----------------|--------|
| t = 175°        | I      | t = 200°        | I      |
| <u>32</u>       |        | <u>40</u>       |        |
| <u>4</u>        | 0,66   | <u>41</u>       | 0,90   |
| <u>5</u>        | 0,51   | <u>42</u>       | 0,38   |
| <u>7</u>        | 0,92   | <u>43</u>       | 0,70   |
| <u>8</u>        | 0,81   | <u>44</u>       | 0,50   |
| <u>33</u>       | 0,96   | <u>52</u>       | 0,38   |
| <u>34</u>       | 0,48   | <u>15</u>       | 0,81   |
| <u>35</u>       | 0,71   | <u>16</u>       | 0,72   |
| <u>36</u>       | 0,53   | <u>18</u>       | 1,3    |
|                 |        | <u>19</u>       | 1,2    |
|                 |        | <u>26</u>       | 0,44   |
|                 |        | <u>27</u>       | 0,38   |
|                 |        | <u>23</u>       | 0,50   |
| t = 200°        | I      | <u>25</u>       | 0,42   |
| <u>38</u>       |        | <u>28</u>       | 0,50   |
| <u>39</u>       | 0,34   | <u>29</u>       | 0,42   |

TEMPS DE RETENTION RELATIFS (T.R.R.) DES DIFFERENTS PRODUITS EN CHROMATOGRAPHIE  
 EN PHASE VAPEUR :  
 - Colonne PEGA 10%  
 - Chromatographe F.E.M. 502



## B I B L I O G R A P H I E

- 1) J. BASCOUL, B. COCTON et A. CRASTES DE PAULET - Tetrahedron Letters, 1969 (Manuscrit accepté le 8 Mai 1969 sous le N° 6713)
- 2) J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN et D.N. KIRK - Tetrahedron, 1969, p. 149
- 3) M. FETIZON et P. FOY - Chem. Comm., 1967, p. 1005
- 4) J.C. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON - Chem. Comm., 1967, p. 25
- 5) M.M. JANOT, C. MONNERET, QUI KUONG-HUU et R. GOUTAREL - C. R. Acad. Sci. (C) 1967, p. 1468
- 6) J.L. COURTNEY, R.M. GASCOIGNE et A.Z. SZUMER - J. Chem. Soc., 1958, p. 881
- 7) J. BASCOUL et A. CRASTES DE PAULET - Chem. Comm., 1968, p. 256.
- 8) J. BASCOUL et A. CRASTES DE PAULET - Bull. Soc. Chim., 1969, p. 189.
- 9) R. BUCOURT et D. HAINAUT - Bull. Soc. Chim., 1967, p. 4562 et mémoires précédents.
- 10) F. FRAPPIER, KUI KUONG-HUU, S.X. JARREAU, J. HANNART et R. GOUTAREL - C. R. ACAD. Sci. (C), 1967, 264, 1707.
- 11) R.F. ZURCHER - Helv. Chim. Acta, 1963, 232, 2054.
- 12) J. C. ECK et E.W. HOLLINGSWORTH - J. Am. Chem. Soc., 1961, 63, 2986.
- 13) F. SCHENCK, K. BUCHHOLZ et O. WIESE - Ber., 1936, 69, 2696  
Y. GORE et G. POPJAK - Biochem. J., 1957, 65, 94
- 14) H. WIELAND et W. BENEND - Ber., 1942, 75, 1708.
- 15) F. REINDEL, E. WALTER et H. RAUCH - Ann. 1927, 452, 34 ; F. REINDEL et E. WALTER - Ann., 1928, 460, 212 ; I.M. HEILBRON et D.G. WILKINSON - J. Chem. Soc., 1932, 1708.



- 16) H. WIELAND et L. GORNHARDT - Ann., 1947, 557, 248.
- 17) J. BASCOUL, C. CHAVIS et A. CRASTES DE PAULET, Eur. J. Steroids,  
1967, 2, p. 67
- 18) R. GARDI et C. PEDRALI - Gazz. Chimica. Italiana, 1961, 91, 1420.
- 19) L. VELLUZ, M. LEGRAND et M. GROSJEAN - Optical Circular Dichroism -  
Verlag Chemie - Academic Press Inc. (N.Y. et London) 1965,  
p. 84, 85.
- 20) J.H. PIERCE, H.C. RICHARDS, C.W. SHOPPEE, R.J. STEPHENSON et G.H. SUMMERS  
J. Chem. Soc., 1955, 22, 694.
- 21) H.C. BROWN - J. Org. Chem., 1957, 22, 1176
- 22) H. HEOSSER, P. Th. HERZIG, A. FORST et PL. A. PLATTNER - Helv. Chim.  
Acta, 1950, 33, 1093.
- 23) G. SNATZKE - Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in  
Organic Chemistry - HEYDEN and SON L.T.D. - LONDON, 1967, p. 130
- 24) J.F. BIELLMANN et G. OURISSON - Bull. Soc. Chim., 1962, 2, 331.
- 25) J. BASCOUL, C. RELIAUD, A. GUINOT et A. CRASTES DE PAULET - Bull. Soc.  
Chim., 1968, p. 4047



# T A B L E       D E S       M A T I E R E S

---

|                                                                                                                                | Pages |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Liste des Professeurs .....                                                                                                    | 1     |
| Avant-Propos .....                                                                                                             | 5     |
| <u>CHAPITRE I</u>                                                                                                              |       |
| Action de l'acétate thallique sur le methyl-3<br>(5 $\alpha$ )cholestène-2. Nouvelle voie d'accès aux<br>oxo-4 stéroïdes ..... | 6     |
| <u>CHAPITRE II</u>                                                                                                             |       |
| Sur les effets directeurs des transpositions<br>spinales. I. Généralités - Hypothèse .....                                     | 15    |
| <u>CHAPITRE III</u>                                                                                                            |       |
| Sur les effets directeurs des transpositions<br>spinales. II. Protonation de stéroïdes éthy-<br>léniques .....                 | 23    |
| Figure 1 .....                                                                                                                 | 25    |
| 2 .....                                                                                                                        | 29    |
| 3 .....                                                                                                                        | 30    |
| 4 .....                                                                                                                        | 31    |
| 5 .....                                                                                                                        | 33    |
| 6 et 7 .....                                                                                                                   | 34    |
| 8 .....                                                                                                                        | 38    |
| 9 .....                                                                                                                        | 39    |
| 10 .....                                                                                                                       | 41    |
| 11 .....                                                                                                                       | 42    |
| 12 .....                                                                                                                       | 43    |
| 13 .....                                                                                                                       | 44    |
| 14 .....                                                                                                                       | 47    |
| 15 .....                                                                                                                       | 49    |
| 16 .....                                                                                                                       | 52    |
| 17 .....                                                                                                                       | 54    |
| Tableaux :                                                                                                                     |       |
| I .....                                                                                                                        | 35    |
| II .....                                                                                                                       | 36    |
| III et IV .....                                                                                                                | 37    |
| V .....                                                                                                                        | 77    |









